

SÉRIE ORIENTAÇÕES
E RECOMENDAÇÕES
FEBRASGO

Nº 2 • 2022



SANGRAMENTO IRREGULAR COM OS LARC_s

Sangramento irregular com os LARCs. - - São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2022. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no. 2/Comissão Nacional Especializada em Anticoncepção).
ii, 20p.

1. Sangramento 2. Hemorragia 3. Dispositivos intrauterinos
4. Anticoncepcionais 5. Progestinas I. Autor

ISBN 978-65-87832-08-1

NLM – QZ145



Todo o conteúdo desta série está licenciado sob
uma Licença Creative Commons.

Imagem da capa: Milena_Bo/Shutterstock.com



DIRETORIA DA FEBRASGO 2020 / 2023

Aginaldo Lopes da Silva Filho

Presidente

Sérgio Podgaec

Diretor Administrativo

César Eduardo Fernandes

Diretor Científico

Olímpio B. de Moraes Filho

Diretor Financeiro

Maria Celeste Osório Wender

*Diretora de Defesa e Valorização
Profissional*

Marta Franco Finotti

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Carlos Augusto Pires C. Lino

Vice-Presidente

Região Nordeste

Ricardo de Almeida Quintairos

Vice-Presidente

Região Norte

Marcelo Zugaib

Vice-Presidente

Região Sudeste

Jan Pawel Andrade Pachnicki

Vice-Presidente

Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM ANTICONCEPÇÃO

Presidente

Rogério Bonassi Machado

Vice-Presidente

Ilza Maria Urbano Monteiro

Secretária

Jaqueline Neves Lubianca

Membros

Carlos Alberto Politano
Cristina Aparecida Falbo Guazzelli
Edson Santos Ferreira Filho
Jarbas Magalhães
Luis Carlos Sakamoto
Maria Auxiliadora Budib
Mariane Nunes de Nadai
Milena Bastos Brito
Sheldon Rodrigo Botogoski
Tereza Maria Pereira Fontes
Valeria Barbosa Pontes
Zsuzsanna Ilona Katalin de Jarmy Di Bella

MANEJO DO SANGRAMENTO IRREGULAR COM OS CONTRACEPTIVOS REVERSÍVEIS DE LONGA AÇÃO

Cristina Aparecida Falbo Guazzelli¹

Carlos Alberto Politano²

Mariane Nunes de Nadai³

Edson Ferreira Santos Filho⁴

Tereza Maria Fontes¹

Valeria Barbosa Pontes¹

Rogério Bonassi Machado⁵

¹Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

³Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru, SP, Brasil.

⁴Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

⁵Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí, SP, Brasil.

Como citar:

Guazzelli CA, Politano CA, Nadai MN, Santos Filho EF, Fontes TM, Pontes VB, Machado RB. Manejo do sangramento irregular com os contraceptivos reversíveis de longa ação. In: Sangramento irregular com os LARCs. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO): 2022. [Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no. 2/Comissão Nacional de Anticoncepção].

HIGHLIGHTS

- Os contraceptivos reversíveis de longa ação referem-se aos métodos anticoncepcionais que tem duração igual ou superior a 3 anos.
- No Brasil são representados pelos métodos intrauterinos (dispositivos intrauterinos) hormonais e não hormonais e pelo implante de etonogestrel. Com exceção do dispositivo intrauterino não hormonal, todos os contraceptivos reversíveis de longa ação contêm somente progestagênio (levonorgestrel ou etonogestrel).
- O efeito endometrial do progestagênio pode associar-se a sangramento irregular, principal motivo para descontinuação desses métodos. A categorização do perfil de sangramento para cada método representa elemento fundamental na tomada de decisão e, particularmente, no aconselhamento à usuária, podendo associar-se a maior taxa de adesão e continuidade dos contraceptivos reversíveis de longa ação.

RESUMO

A principal causa de abandono dos contraceptivos reversíveis de longa ação (LARC, *long acting reversible contraceptive*) refere-se ao sangramento irregular. Embora a maioria das usuárias apresente sangramento eventual e bem tolerado, há necessidade de orientação prévia para situações onde o sangramento pode ser responsável pela descontinuidade do método. As alterações de sangramento são avaliadas por períodos de referência de 90 dias, classificados como amenorreia (ausência de sangramento), sangramento infrequente (dois ou menos episódios em 90 dias), frequência normal (três a cinco episódios em 90), frequente (seis ou mais episódios de sangramento) e prolongado (sangramento ininterrupto por mais de 14 dias). Os três primeiros são descritos como padrão favorável, sendo o sangramento frequente e prolongado categorizados como padrão desfavorável. A abordagem do sangramento desfavorável reveste-se de importância. As medidas para o controle do sangramento desfavorável incluem desde orientação quanto a evolução e a possibilidade de melhora espontânea, ao uso de terapias hormonais e não hormonais, baseadas em sua maioria na experiência clínica, diante da escassez de protocolos de condutas baseadas em estudos com elevado grau de evidência.

Descritores

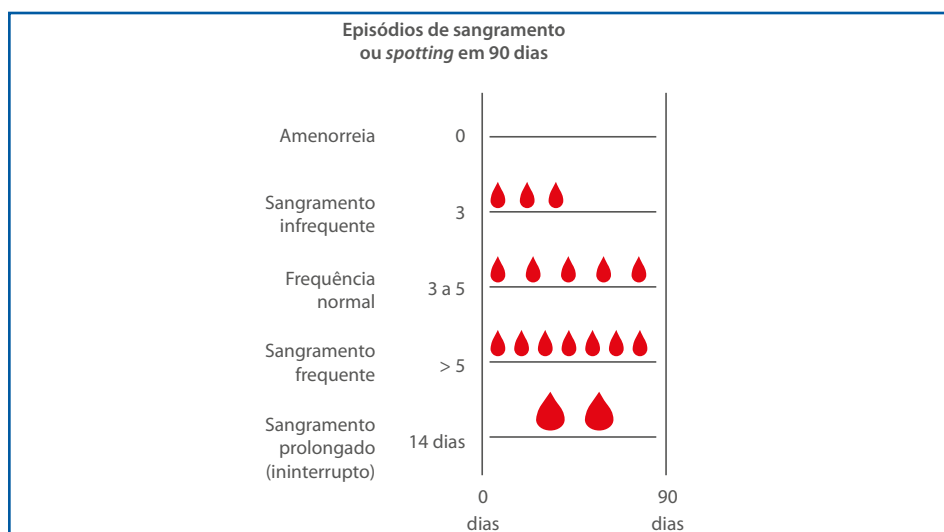
Sangramento; Anticoncepcionais; Dispositivos anticoncepcionais; Dispositivos intrauterinos; Progestinas

INTRODUÇÃO

Gravidez não planejada, seja inoportuna ou indesejada, representa um agravo de saúde pública com grande impacto individual e alto custo social. Uma boa estratégia para reduzir esse risco é a oferta de anticoncepção efetiva e segura. A escolha de um método contraceptivo é uma decisão complexa que envolve vários fatores. Os profissionais de saúde que atuam nos serviços de planejamento familiar e os médicos em seus consultórios têm papel relevante no detalhamento do mecanismo de atuação dos métodos e no apoio à tomada de decisão dos pacientes sobre a escolha da forma de realizar a contracepção. O aconselhamento pode ser feito por meio de diferentes abordagens e de forma personalizada.

ACONSELHAMENTO SOBRE EFEITOS COLATERAIS E RISCOS

As mulheres devem receber todas as informações necessárias sobre os efeitos colaterais para ajudá-las tanto na seleção do método quanto na continuação dele. Na escolha do método, o conhecimento dos efeitos colaterais tem importância, pois é um motivo comum para a sua descontinuação. Além disso, informações sobre os riscos associados aos métodos são essenciais para que as mulheres tomem decisões adequadas e conscientes. O evento que ocasiona a principal causa de abandono do método é a mudança do padrão de sangramento, que pode ser bem tolerado com uma informação antecipatória adequada, principalmente neste momento em que a população-alvo, para o uso de contraceptivos reversíveis de longa ação (LARCs), passou a incluir mulheres nulíparas e adolescentes.⁽¹⁾ Há necessidade de ressaltar que a grande maioria das usuárias apresentará padrão favorável de sangramento.^(1,2) As alterações de sangramento são avaliadas por períodos de referência (90 dias) e são denominadas de amenorreia (quando não há sangramento), sangramento infrequente (dois ou menos episódios de sangramento), frequência normal (três a cinco episódios de sangramento), frequente (seis ou mais episódios de sangramento) e prolongado (sangramento ininterrupto por mais de 14 dias) (Figura 1).⁽¹⁾



Fonte: Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Contraception. 1986;34(3):253-60.⁽¹⁾

Figura 1. Padrão de sangramento – Definições

PADRÃO DE SANGRAMENTO COM OS DIFERENTES TIPOS DE LARCS

O mecanismo de atuação de cada método precisa ser conhecido para uma adequada informação e indicação de acordo com o perfil da usuária.

DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU) NÃO HORMONAL

O DIU de cobre é uma pequena estrutura em forma de T, feita de material plástico flexível (polietileno), contendo cobre em ambas as hastes. Seu principal mecanismo de ação é o efeito gametotóxico, uma alteração química que danifica o espermatozoide e o óvulo antes que eles possam se encontrar. Também podem ocorrer alterações bioquímicas e morfológicas no endométrio que são provocadas pela liberação dos íons de cobre na cavidade uterina, levando a uma ação inflamatória e citotóxica com efeito espermicida. O cobre é responsável pelo aumento da produção de prostaglandinas e pela inibição de enzimas endometriais.⁽³⁻⁵⁾ É aprovado para uso por 10 anos ou mais, podendo ser substituído por um novo DIU após esse período. O DIU de cobre é método seguro e efetivo, mas pode apresentar efeitos colaterais como o sangramento menstrual prolongado, intenso, irregular e associado a cólicas.⁽³⁾ É eficaz na proteção contra gravidez, com índice de Pearl, isto é, número de falha, de 0,6 a 0,8 gestação para cada 100 mulheres que utilizaram esse método ao longo de 12 meses.⁽⁶⁾ As queixas de irregularidade menstrual são comuns, principalmente nos primeiros três meses com uso de DIU de cobre, e pode levar a taxas aumentadas de descontinuação do método. As alterações mais frequentes são o aumento da intensidade e/ou da duração de dias de sangramento. Estima-se um acréscimo de 18 a 48 mL de sangue por ciclo menstrual após a inserção de DIU não hormonal.⁽⁷⁾ Opções de tratamento para esse sangramento aumentado podem aumentar a adesão ao método escolhido. A adição de um fino núcleo de prata, resistente à corrosão, ao fio de cobre enrolado em torno da haste tem por finalidade reduzir a fragmentação do cobre e, assim, prolongar sua utilização e eficácia.⁽⁵⁾ O dispositivo contendo cobre e prata disponível no mercado brasileiro é aprovado para uso durante cinco anos.

DIU HORMONAL

Atualmente dispomos no mercado brasileiro de duas apresentações comerciais de DIU hormonal contendo levonorgestrel (dispositivo hormonal): um com 52 mg e outro com 19,5 mg, ambos com duração de cinco anos. O DIU hormonal é um contraceptivo altamente eficaz e também é conhecido por reduzir o sangramento, podendo ser usado no tratamento de sangramento menstrual intenso.⁽⁸⁾ No entanto,

irregularidades de sangramento durante o uso desse método são uma das principais razões para a sua descontinuação.⁽⁹⁾ Essas perdas podem se apresentar como sangramentos (que requerem o uso de absorventes ou coletores) ou manchas (que não necessitam de proteção). As taxas de abandono são maiores quando esse padrão de perdas sanguíneas se define como “desfavorável”, englobando as “frequentes” (seis ou mais episódios) e as “prolongadas” (mais de 14 dias de duração).⁽¹⁾ Com relação às alterações no padrão de sangramento, cerca de 44% das usuárias vão apresentar amenorreia aos seis meses, elevando-se para 50% após 12 e 24 meses de uso.⁽¹⁰⁾ É importante ressaltar que a incidência de perdas sanguíneas desfavoráveis e irregulares diminui ao longo dos seis primeiros meses de uso do DIU hormonal; no entanto, é nesse período que até 66% das mulheres solicitam a sua retirada.^(11,12)

IMPLANTE

O implante de etonogestrel (ENG) é um sistema de haste única altamente eficaz, de inserção simples, que libera na subderme 68 mg de ENG, metabólito ativo do desogestrel. É o método com a maior efetividade disponível no mercado, apresentando taxa de falha de 0,05% e de continuidade de 84% em um ano.⁽⁶⁾ O seu efeito principal é o de inibição da ovulação com uma dose relativamente constante do progestagênio durante um período de três anos.⁽¹³⁾ Os sangramentos tornam-se imprevisíveis e irregulares, sendo menos frequente o padrão desfavorável, com sangramento frequente ou prolongado.⁽¹⁾ O volume total de perda sanguínea em mulheres usando implantes de progestagênio é, em geral, significativamente menor quando comparado a sua menstruação natural.⁽¹³⁾ A maioria das usuárias experimentará redução na frequência e na intensidade do sangramento uterino, e uma minoria experimentará episódios imprevisíveis de sangramento prolongado ou frequente.^(7,13) As alterações no padrão de sangramento são os efeitos adversos mais comuns na contracepção com implante de etonogestrel e constituem um importante motivo para que as mulheres descontinuem o seu uso. Essas mudanças interferem na qualidade de vida, pois prejudicam as atividades diárias e têm impacto no bem-estar geral. Portanto, o aconselhamento à paciente é uma ferramenta importante para melhorar as taxas de continuação.⁽¹³⁾

ACONSELHAMENTO PERSONALIZADO COM TOMADA DE DECISÃO COMPARTILHADA

A contracepção evoluiu para uso de métodos altamente eficazes com a orientação e o aconselhamento personalizado usando a tomada de decisão compartilhada. Essa abordagem é dependente de valores e necessidades individuais, e é projetada para ajudar as

pacientes a adotarem a melhor decisão por si mesmas. É importante respeitar a autonomia da paciente e a diversidade de preferências quanto às características do método contraceptivo, ao mesmo tempo em que é oferecido apoio à paciente para alinhar suas preferências com as opções disponíveis.^(2,14) O manejo das mulheres que utilizam LARCs e que apresentam padrão de sangramento irregular é desafiador, porém os benefícios do seu uso superam a inconveniência dessa queixa. Uma abordagem individualizada deverá ser considerada para o manejo dessas mulheres. A decisão para investigar, examinar ou tratar dependerá do quadro clínico.⁽¹⁴⁾ A avaliação deverá incluir:

- História clínica;
- Exclusão de infecção sexualmente transmissível (IST);
- Avaliação do rastreamento citológico do câncer cervical;
- Teste de gravidez;
- Exclusão de patologias sistêmicas;
- Método contraceptivo atual e duração do seu uso;
- Uso de medicações que possam interagir com o método;
- Riscos de exposição a IST: mulheres com menos de 25 anos ou em qualquer idade com um novo parceiro ou mais de um parceiro no último ano;
- Padrão de sangramento anterior ao método e o atual;
- Presença de sintomas sugestivos de causas subjacentes, como dor pélvica ou abdominal, disúria, sinusorragia, dispareunia, aumento do fluxo menstrual;
- Possibilidade de gravidez;
- Investigar patologias sistêmicas: como doenças tireoidianas e coagulopatias (em caso de sangramento aumentado);
- Avaliar a história do rastreamento de câncer de colo uterino atual, de acordo com as diretrizes preconizadas pelo Instituto Nacional de Câncer (Inca)/Ministério da Saúde;
- Distúrbios de ordem psicossomática.

Observação: pacientes que utilizam métodos apenas com progestagênios são as que mais apresentam sangramento irregular, quando comparados a outros métodos.

O exame físico deverá ser realizado por meio da avaliação do estado geral (corada, descorada), do abdome e ginecológico – exame especular e toque, principalmente em casos de:

- Desejo da paciente;
- Suspeita clínica de IST;
- Sangramento persistente (após 3-4 meses do uso do método) ou se houve alguma mudança no padrão de sangramento;
- Aparecimento de novos sintomas, como sinusorragia e/ou dispareunia, leucorreia vaginal anormal e sangramento intenso.

Exames complementares como ultrassom pélvico/transvaginal e/ou histeroscopia podem ser indicados para mulheres que apresentam sangramento alterado e persistente, principalmente na perimenopausa.⁽¹⁴⁾ Esses exames auxiliaram no diagnóstico de anormalidades estruturais ou orgânicas uterinas. A biópsia de endométrio deverá ser considerada para mulheres que apresentem risco para câncer de endométrio (obesidade, diabetes, síndrome dos ovários policísticos).⁽¹⁴⁾

MANEJO DO SANGRAMENTO DESFAVORÁVEL NA USUÁRIA DE DIU NÃO HORMONAL

A orientação e a informação sobre os efeitos colaterais têm importância na aceitação e continuidade do método. O manejo do sangramento irregular na usuária de DIU não hormonal se inicia antes da inserção do DIU, com aconselhamento antecipatório e avaliação da expectativa da paciente em relação ao padrão de sangramento. Após a inserção, é possível que haja aumento do fluxo menstrual tanto com o DIU de cobre quanto com o DIU de cobre e prata. Reforçamos que, antes de propor qualquer tratamento clínico ou mesmo a troca do método, cada paciente merece avaliação clínica individualizada e pormenorizada para elucidar se a causa do sangramento uterino anormal se deve ao método ou a outras etiologias, como a presença de pólipos, adeniose, leiomiomas, hiperplasia/câncer de endométrio, coagulopatias, disfunções ovulatórias, alterações intrínsecas dos

mecanismos de hemostasia do endométrio, entre outras não classificadas.⁽¹⁵⁾ Além disso, é imprescindível excluir gravidez e ISTs e conferir o posicionamento do DIU. Possíveis opções terapêuticas incluem anti-inflamatório não hormonal (AINH) e antifibrinolítico.⁽¹⁶⁻²²⁾

MANEJO DO SANGRAMENTO EM USUÁRIAS DE DISPOSITIVO NÃO HORMONAL

Podem ser utilizados AINHs, como diclofenaco, ácido mefenâmico e indometacina, e antifibrinolíticos. Uma vez que há evidências substanciais de que a presença de DIU leva à liberação excessiva de prostaglandinas no endométrio, é plausível imaginar que os AINHs, também conhecidos como não esteroidais, possam agir no controle do sangramento uterino anormal. Isso se deve ao fato de que os AINHs inibem a conversão do ácido araquidônico em prostaglandina I₂ (prostaciclina), que tem ação antiagregante plaquetária. Por outro lado, também há redução da produção de tromboxano A₂, que promove agregação plaquetária.^(16,17) Os estudos com AINHs incluem tratamento das manchas ou sangramento uterino aumentado em duração ou intensidade e a prevenção desse padrão de sangramento. Os resultados para escapes ou manchas com o uso de AINHs não promoveram melhorias.^(18,19) A maior parte dos trabalhos se concentra em tratamento do sangramento uterino aumentado em duração ou intensidade, por ser a condição que tem maior impacto na satisfação e continuidade do método. Nesse sentido, os AINHs reduzem o sangramento e a dor das usuárias, motivo pelo qual devem ser considerados como terapia de primeira linha.⁽²⁰⁾ As principais drogas estudadas foram diclofenaco, ácido mefenâmico e indometacina.⁽¹⁸⁾ Já de modo profilático, o ibuprofeno e o naproxeno foram os mais analisados (Quadro 1).⁽¹⁸⁾ Outras opções também podem ser utilizadas, extrapolando-se os dados disponíveis, por analogia de mecanismo de ação. Entretanto, deve-se ressaltar que o uso de ácido acetilsalicílico pode aumentar o fluxo menstrual de algumas pacientes.⁽²¹⁾ Há poucas contraindicações aos AINHs: essencialmente, pessoas com hipersensibilidade conhecida, história pessoal de cirurgia de revascularização do miocárdio e gravidez. Deve-se prescrever a menor dose eficaz pelo menor tempo possível e levar em consideração os riscos gastrointestinais, renais e cardiovasculares de cada paciente.⁽²²⁾

Quadro 1. Opções de tratamento para sangramento em usuárias de DIU de cobre

Profilaxia
Ibuprofeno 400 mg 3x/dia, durante 10 dias
Tratamento
Ibuprofeno 400 mg 4x/dia, durante 7 dias
Indometacina 25 mg 2-4x/dia, durante 3-7 dias
Ácido mefenâmico 500 mg 3x/dia, durante 5 dias
Diclofenaco 25-50 mg 3x/dia, durante 5 dias

Fonte: Godfrey EM, Folger SG, Jeng G, Jamieson DJ, Curtis KM. Treatment of bleeding irregularities in women with copper-containing IUDs: a systematic review. Contraception. 2013;87(5):549-66.⁽¹⁸⁾

ANTIFIBRINOLÍTICOS

O sistema fibrinolítico age após a lesão tecidual deflagrar o sistema de coagulação para a formação do trombo, tendo como objetivo sua dissolução e eliminação. Medicamentos conhecidos como antifibrinolíticos – por exemplo, ácido tranexâmico e ácido aminocaproico – são análogos de lisina que se ligam ao plasminogênio e interrompem as interações entre o plasminogênio (e a plasmina) e os resíduos de lisina. Ao inibir o recrutamento de plasminogênio e plasmina para a dissolução do coágulo, essas drogas inibem a fibrinólise.⁽²³⁾ O efeito dessas drogas em casos de sangramento uterino anormal é bem conhecido.⁽²⁴⁾ Especificamente para mulheres com sangramento uterino anormal secundário ao uso de DIU não hormonal, percebe-se redução de mais de 50% no volume da menstruação.⁽²⁵⁾ É importante atentar para o fato de que, para atingir a eficácia adequada, doses mínimas de 15 mg/kg são recomendáveis e, para manter a segurança, não se deve ultrapassar 3,9 g/dia.⁽²⁶⁾ Algumas diretrizes sugerem o uso de 500-1.000 mg, duas vezes ao dia, durante cinco dias, para a prevenção de sangramento, e de 1.500 mg três vezes ao dia para tratamento.⁽²⁷⁾ Parece haver superioridade do uso do ácido tranexâmico em relação aos AINHs no tratamento do sangramento uterino anormal associado ao DIU de cobre, o que é consistente com estudos sobre sangramento uterino anormal em outras populações.^(25,28) Já para o ácido épsilon-aminocaproico, recomendam-se doses de 1-2 g por via oral ou intravenosa, 3-4 vezes ao dia (Quadro 2).⁽²⁷⁾

Quadro 2. Posologias do ácido tranexâmico

Profilaxia
Ácido tranexâmico 500 a 1.000 mg 2x/dia, durante 5 dias
Tratamento
Ácido tranexâmico 1.500 mg 3x/dia, durante 5 dias

Mais recentemente, ensaio clínico randomizado (ECR) mostrou que o ácido tranexâmico 500 mg, por via oral, a cada seis horas, é mais eficaz do que flavonoi-

des micronizados orais na redução do sangramento associado ao uso de DIU de cobre, tanto no volume da perda sanguínea média quanto no número de dias de sangramento.⁽²⁹⁾ As principais contraindicações aos antifibrinolíticos são hipersensibilidade, coagulação intravascular disseminada, doença tromboembólica ativa, oclusão da veia ou artéria da retina, risco intrínseco de trombose ou tromboembolismo.

MANEJO DAS ALTERAÇÕES DE SANGRAMENTO UTERINO EM USUÁRIAS DE DISPOSITIVO UTERINO HORMONAL

A primeira linha estratégica no manejo das perdas sanguíneas não programadas com o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) é a orientação rotineira e de forma tranquilizadora sobre o padrão de sangramento (intensidade, frequência e duração) antes da sua inserção, que pode ser previsto principalmente nos seis primeiros meses, mas que normalmente diminui ao longo do tempo.⁽³⁰⁾ A paciente precisa ser informada de que a presença desse efeito adverso não compromete a eficácia contraceptiva. Antes da introdução de algum medicamento, devem ser excluídos causas estruturais e mau posicionamento do DIU. Algumas terapias farmacológicas podem minimizar esse efeito adverso, diminuindo, dessa forma, as taxas de abandono.

MANEJO DO SANGRAMENTO DE USUÁRIAS DE DISPOSITIVO HORMONAL

Várias medicações como AINhs, estrogênio isolado, tamoxifeno, acetato de ulipristal, mifepristona, ácido mefenâmico, ácido tranexâmico e outros foram testadas, mas apresentaram poucos efeitos na melhoria do padrão de sangramento. A utilização de naproxeno oral em um ECR controlado mostrou redução no número de dias de sangramento e manchas em cerca de 10% (risco relativo ajustado $RR_{ajustado}$: 0,90; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,84-0,97) em relação ao placebo. Nesse mesmo estudo, os episódios de sangramento e manchas no grupo de usuárias de estradiol transdérmico foram mais frequentes ($RR_{ajustado}$: 1,25; IC de 95%: 1,17-1,34) do que nas com placebo.⁽³¹⁾ Em estudo de coorte utilizando estradiol oral, foi observada diminuição total do número de dias de sangramento e manchas, de 21 (16-30) para 5 dias (3-11) (*p* valor 0,003), entretanto são necessários mais estudos clínicos prospectivos e randomizados para

melhor avaliação.⁽³²⁾ Em um ECR duplo-cego e controlado em pacientes com SIU-LNG que utilizaram tamoxifeno oral por sete dias, não houve diferença na média de dias de sangramento/manchas ao longo de 30 dias ($12,0 \pm 5,8$ dias), em relação ao placebo ($16,8 \pm 9,0$ dias), $p = 0,08$.⁽³³⁾ ECR realizado no Brasil, testando acetato de ulipristal, mostrou ser semelhante o número médio de dias de sangramento/manchas em 30, 60 e 90 dias de acompanhamento após o início do tratamento, quando comparado ao placebo.⁽³⁴⁾ Uma pesquisa prospectiva comparativa avaliou o uso de mifepristona no momento da inserção do DIU hormonal e após 30, 60 e 90 dias (grupo 1). A queixa de sangramento/manchas foi avaliada em três e seis meses após a inserção e comparada a outro grupo (2) semelhante, mas que não recebeu nenhum tratamento. Aos três meses, a mediana de duração e os episódios de sangramento/manchas foram menores no grupo 1, em comparação com o grupo 2 (6 vs. 12,5 dias, $p = 0,01$; 2,5 vs. 3, $p = 0,05$, respectivamente). Aos seis meses, a mediana de duração do sangramento/manchas intermenstrual foi menor no grupo 1, em comparação com o grupo 2 (6 vs. 15 dias; $p = 0,008$).⁽³⁵⁾ Entretanto, como esse estudo teve um alto risco de viés devido à pequena amostra e ao fato de os autores não explicaram a razão para os diferentes tamanhos de grupo, ele acabou não sendo elegível como eficaz.⁽⁸⁾ Em ECR controlado e duplo-cego, a mifepristona foi usada dois meses antes da inserção do DIU hormonal, como profilaxia para sangramento não programado, e seis meses após a sua colocação.⁽³⁶⁾ As taxas de sangramento/manchas foram significativamente menores no grupo que usou mifepristona antes da inserção (-17,8%, $p < 0,001$), em relação ao grupo placebo. Entretanto, após a inserção, os resultados mostraram-se semelhantes nos dois grupos.⁽³⁶⁾

Outro estudo clínico testou o uso de ácido mefenâmico e ácido tranexâmico em usuárias com episódios de perdas sanguíneas não programadas durante os primeiros 90 dias após a inserção. Os resultados não mostraram eficácia. Não houve diferença quando os valores obtidos com o ácido mefenâmico e o ácido tranexâmico foram comparados com os obtidos com placebo.⁽³⁷⁾ Trabalho realizado com 116 mulheres usuárias de DIU hormonal estudou a utilização de modulador de receptor de progesterona CDB-2914 e o comparou com placebo. O modulador de receptor de progesterona liga-se ao receptor de progesterona com alta afinidade e antagoniza a ação da progesterona. Esse foi um estudo pioneiro para avaliar esse medicamento em usuárias de DIU hormonal. O estudo recrutou pacientes, independentemente de serem sintomáticas ou não, para observar se o medicamento poderia não só diminuir as perdas sanguíneas, mas também as prevenir.⁽³⁸⁾ O CDB-2914 foi administrado por três dias consecutivos

após a inserção do DIU e nos dias 21 (primeiro tratamento), 49 (segundo tratamento) e 77 (terceiro tratamento). A taxa de sangramento/manchas diminuiu significativamente no grupo de tratamento em relação ao controle, do 21º até o 49º dia após a inserção (-11% pontos, IC de 95%: -19 a -2). Essa taxa foi convertida em piora após o terceiro tratamento (+10% pontos, IC de 95%: 1-18). O estudo concluiu que o efeito do CDB-2914 foi inicialmente benéfico após o “primeiro tratamento” em controlar o sangramento/manchas, mas depois, no “terceiro tratamento (dia 77º ao 141º)”, foi desvantajoso. Logo, mostrou apenas melhora de curta duração de sangramentos não programados em novas usuárias de DIU hormonal.⁽³⁸⁾

Revisão sistemática publicada em 2020 avaliou qual seria o melhor tratamento medicamentoso para sangramentos irregulares (sangramentos/manchas) em mulheres no climatério usando DIU hormonal.⁽⁸⁾ Dos 3.061 estudos identificados, oito atenderam aos critérios de inclusão: seis ECRs e dois estudos prospectivos de coorte. Os oito estudos inscreveram um total de 677 mulheres, que foram tratadas com naproxeno, estradiol oral e transdérmico, tamoxifeno, acetato de ulipristal, ácido mefenâmico, ácido tranexâmico e um modulador do receptor de progesterona (CDB-2914). Os resultados da análise indicaram que o naproxeno pode ser eficaz para o tratamento profilático da hemorragia, quando iniciado no dia seguinte da inserção e nas primeiras 12 semanas após a inserção do DIU hormonal (alto nível de evidência).⁽⁸⁾ O estradiol oral pode ser eficaz no tratamento de irregularidades hemorrágicas, quando utilizado seis meses após a inserção (baixo nível de evidência). As demais drogas estudadas não apresentaram benefício. Hipoteticamente, existe um mecanismo diferente que é responsável por irregularidades de sangramento durante o uso a curto e a longo prazo do dispositivo hormonal. O efeito fisiológico do levonorgestrel causa *downregulation* dos receptores de estrogênio no endométrio, resultando em atrofia endometrial. Os autores da revisão sistemática levantaram a hipótese de que a adição de estradiol pode ser benéfica para a regeneração do endométrio e, conseqüentemente, diminuir o sangramento irregular (Quadro 3). Essa regulação negativa com conseqüente atrofia do endométrio não estará presente durante o uso inicial e, portanto, deve ser tratada de forma diferente. No entanto, a terapia com estrogênio como tratamento para irregularidades de sangramento em usuárias de dispositivo hormonal a longo prazo deve ser confirmada por evidências de bons ensaios clínicos. Um grande estudo de coorte ou ECR será necessário para embasar o efeito benéfico da terapia com estrogênio em usuárias a longo prazo.⁽⁸⁾

Quadro 3. Medicamentos testados no sangramento uterino não programado em usuárias de DIU hormonal

MEDICAÇÃO	DOSE/POSOLOGIA	INÍCIO E DURAÇÃO	DESENHO ESTUDO (AMOSTRA)	AUTORES	EFETIVIDADE
Naproxeno Comprimido oral	500 mg de 12/12 h por 5 dias, a cada 4 semanas, por 12 semanas	Desde o dia seguinte da inserção do DIU-LNG até 4 meses	ECRC Naproxeno (42) Placebo (43)	Madden et al. (2012)	SIM
Estradiol adesivo transdérmico	0,1 mg, contínuo, trocando a cada semana, por 12 semanas, iniciando no segundo dia de inserção	Desde o dia seguinte da inserção do DIU-LNG até 4 meses	ECRC Estradiol (44) Placebo (43)	Madden et al. (2012) ⁽³¹⁾	NÃO
Estradiol comprimido oral	2 mg/dia de forma contínua por 6 semanas, iniciando 6 meses após a inserção	Iniciando 6 meses após a inserção do DIU-LNG durante 3 meses	Estudo de coorte prospectivo não randomizado (19)	Oderkerk et al. (2019) ⁽³²⁾	SIM
Tamoxifeno comprimido oral	10 mg de 12/12 h, por 7 dias, iniciando 21 dias após a inserção	Iniciando 21 dias após a inserção do DIU-LNG, durante 30 dias	ECRC Tamoxifeno (19) Placebo (43)	Cohen et al. (2019) ⁽³³⁾	NÃO
Acetato de ulipristal comprimido oral	5 mg/dia durante 5 dias em pacientes sintomáticas, entre 1 ano e 4 anos da inserção	No momento do início do tratamento com o ulipristal até por 90 dias	Estudo de coorte prospectivo Ulipristal/ Placebo (25)	Fava et al. (2020) ⁽³⁴⁾	NÃO
Mifepristona comprimido oral	100 mg em dose única no momento da inserção e a cada 30 dias, por 3 meses (0,30,60,90 dias – total 400 mg)	O sangramento/ <i>spotting</i> foi comparado aos 3 e 6 meses após o início do tratamento/ inserção	Estudo de coorte prospectivo Grupo 1 (36) mifepristona Grupo 2 (50)	Lal et al. (2010) ⁽³⁵⁾	NÃO
Mifepristona comprimido oral	50 mg em dias alternados Durante 2 meses antes da inserção do DIU-LNG e 6 meses após a sua inserção	2 meses antes da inserção e 6 primeiros meses após a inserção do DIU-LNG	ECRC Mifepristona (29) Placebo (29)	Papaikononou et al. (2018) ⁽³⁶⁾	NÃO
Ácido mefenâmico comprimido oral	500 mg de 8/8 h durante os episódios de sangramento/ <i>spotting</i>	Desde o dia da inserção do DIU-LNG até 90 dias	ECRC Ácido mefenâmico (63) Placebo (61)	Sørđal et al. (2013) ⁽³⁷⁾	NÃO
Ácido tranexâmico comprimido oral	500 mg de 8/8 h durante os episódios de sangramento/ <i>spotting</i>	Desde o dia da inserção do DIU-LNG até 90 dias	ECRC Ácido tranexâmico (63) Placebo (61)	Sørđal et al. (2013) ⁽³⁷⁾	NÃO
Modulador do receptor de progesterona CDB-2914 comprimido oral	50 mg/dia durante 3 dias consecutivos nos dias 21, 49 e 77 após a inserção do DIU-LNG	Desde o dia da inserção do DIU-LNG até 6 meses	ECRC CDB-2914 (69) Placebo (67)	Warner et al. (2010) ⁽³⁸⁾	NÃO

ECRC: estudo clínico randomizado e controlado; DIU-LNG: dispositivo uterino de levonorgestrel; CDB-2914: modulador de receptor de progesterona

MANEJO DE SANGRAMENTO DE USUÁRIAS DE IMPLANTE

Entre as usuárias desse método, a grande maioria (78%) apresentará padrão de sangramento favorável (amenorreia, sangramento infrequente ou normal), enquanto 22% apresentarão padrão desfavorável (prolongado ou frequente).^(11,30) Não há até o momento formas de prever qual será o padrão de sangramento da usuária antes da inserção do método. Assim, o aconselhamento prévio à inserção é a principal arma para evitar descontinuidade e insatisfação.^(2,39) No entanto, apesar de orientações, parte das usuárias acaba solicitando a troca ou remoção do implante de ENG devido ao padrão de sangramento.⁽¹³⁾ Existem abordagens medicamentosas capazes de reduzir essas taxas de padrão desfavorável, caso esse evento incomode a paciente. Existem inúmeras teorias para tentar explicar o motivo de algumas mulheres apresentarem esse padrão desfavorável de sangramento quando do uso de algum método de progestagênio isolado. Para cada uma delas, existem propostas de abordagens e tratamentos. O fato é que nenhuma das teorias foi, até o momento, capaz de explicar todos os casos de sangramento desfavorável causado pelo uso do implante de ENG e dos demais contraceptivos contendo apenas progestagênio.⁽⁴⁰⁾ Considerando que a causa do sangramento desfavorável associado ao uso de progestagênio isolados ainda não foi esclarecida, os tratamentos propostos, na grande maioria das vezes, são eficazes para cessar o sangramento atual. No entanto, não há opções terapêuticas que impeçam a recorrência.^(27,30,41) Para as usuárias de implante de ENG, os estudos já avaliaram o uso de doxiciclina, ácido mefenâmico, contraceptivo oral combinado (COC), tamoxifeno, ulipristal (não disponível no Brasil), etinilestradiol isolado (não disponível no Brasil) e mifepristone (não disponível no Brasil). A maioria desses estudos possui limitações, como seguimento muito curto para conclusões sobre o padrão de sangramento ou grande perda amostral em tentativas de seguimentos mais longos.⁽⁴²⁻⁴⁸⁾

O quadro 4 apresenta as intervenções medicamentosas para o sangramento desfavorável associado ao uso do implante de ENG. Entre essas, as opções que foram superiores ao uso de placebo nos desfechos avaliados foram as associações de mifepristone/doxiciclina e mifepristone/etinilestradiol, o ácido mefenâmico, o COC, o tamoxifeno e o ulipristal.⁽⁴²⁻⁴⁸⁾ Estudos com ácido mefenâmico possuem resultados potencialmente benéficos. No entanto, o uso dessa droga não reduziu a chance de um novo episódio de sangramento.⁽⁴⁴⁾ Já o uso de COC se mostrou efetivo em parar o sangramento atual e associou-se a menos dias de sangramento após se iniciar o tratamento e a melhora do padrão de sangramento em um mês de observação, apesar das altas taxas de recorrência após a suspensão do tratamento.^(45,46) Outro estudo comparou COC a

anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), mostrando superioridade do COC quanto à melhoria do padrão de sangramento.⁽⁴⁹⁾ Um inconveniente do uso de COC é que uma parcela grande das mulheres que optam por métodos contendo apenas progestagênio o faz por contraindicação ao uso de estrogênio, o que limita essa opção terapêutica no advento do sangramento desfavorável para uma parcela de pacientes. Pesquisadores avaliaram o uso de tamoxifeno, com redução do sangramento, comparado ao placebo, em 30 dias de seguimento.⁽⁴⁷⁾ Porém, por se tratar de um medicamento comumente usado por pacientes oncológicas, sua prescrição pode gerar receio e ansiedade por parte das mulheres. Por último, um estudo avaliou o uso de ulipristal, com relativa melhora; no entanto, não houve avaliação de recidiva do sangramento.⁽⁴⁸⁾ Uma possibilidade de abordagem terapêutica para o manejo do sangramento desfavorável associado ao implante de ENG é o uso de contraceptivos orais contendo apenas progestagênio. Essa opção foi sugerida por especialistas, sem evidências científicas, até o momento, que suportem tal orientação (como estudos robustos ou ECRs). Fato é que essa abordagem tem sido comumente usada na prática clínica, tendo como vantagem o fato de não possuir estrogênio nem seus efeitos adversos graves.^(45,50)

Quadro 4. Drogas que podem ser utilizadas para sangramento desfavorável em usuárias de implante

DROGA	POSOLOGIA
Ácido tranexâmico	500 mg via oral de 8/8 horas por 5 dias
Tamoxifeno	10 mg via oral de 12/12 horas por 7 dias
Ácido mefenâmico	500 mg via oral de 8/8 horas por 5 dias
Doxiciclina	100 mg via oral de 12/12 horas por 5 dias
Etinilestradiol 30 mcg + levonorgestrel 150 mcg	1 comprimido por 4 semanas
Progestagênio isolado (desogestrel)	1 comprimido por dia por 1 a 3 ciclos

Até o momento não existe uma ordem correta para a utilização de tais medicamentos; no entanto, deve-se usar uma terapêutica de cada vez, avaliando a paciente após cada prescrição. Utilizar todos os fármacos propostos de uma só vez é uma prática desencorajada e equivocada. Caso haja recorrência do sangramento desfavorável na mesma paciente, devemos utilizar como primeira linha o medicamento que a fez ter melhora clínica previamente.

CONCLUSÃO

Conclui-se, então, que existem inúmeros medicamentos que podem ser utilizados na tentativa de cessar o sangramento desfavorável decorrente do uso do implante de ENG, pois, apesar de pouco frequente, esse padrão pode levar à insatisfação

da usuária. Tratar esse padrão desfavorável, quando solicitado pela paciente, pode contribuir sobremaneira para aumentar as taxas de utilização e continuidade desses métodos, bem como de satisfação das usuárias.

REFERÊNCIAS

1. Belsey EM, Machin D, d’Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Contraception. 1986;34(3):253-60.
2. Ali M, Tran NT. Defining counselling in contraceptive information and services: outcomes from an expert think tank. BMJ Sex Reprod Health. 2022;48(2):79-81.
3. Sivin I. Utility and drawbacks of continuous use of a copper T IUD for 20 years. Contraception. 2007;75:S70-5.
4. World Health Organization. Family Planning – A global handbook for providers [Internet]. 3rd ed. Baltimore and Geneva: World Health Organization/Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP); 2018. p. 1-460.
5. Champion CB, Behlilovic B, Arosemena JM, Randic L, Cole LP, Wilkens LR. A three-year evaluation of TCu 380 Ag and multiload Cu 375 intrauterine devices. Contraception. 1988;38(6):631-9.
6. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception. 2011;83(5):397-404.
7. Livingstone M, Fraser IS. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. Hum Reprod Update. 2002;8:60-7.
8. van der Heijden PA, Tibosch RM, Geomini PM, Veersema S, Bullens LM, Delvaux EIJG, et al. What is the best drug treatment for premenopausal women with bleeding irregularities using the levonorgestrel-releasing intrauterine system? A systematic review. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2020;25(6):484-91.
9. Costescu D, Chawla R, Hughes R, Teal S, Merz M. Discontinuation rates of intrauterine contraception due to unfavourable bleeding: a systematic review. BMC Womens Health. 2022;22(1):82.

- 10.** Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro C, Petta C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception*. 2002;65(2):129-32.
- 11.** Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt 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.
- 12.** Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:50-4.
- 13.** Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13 Suppl 1:13-28.
- 14.** 14. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH). Problematic Bleeding with Hormonal Contraception. Disponível em: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceuguidanceproblematicbleedinghormonalcontraception/>. Acesso em: 10 ago. 2022.
- 15.** Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):393-408.
- 16.** Ylikorkala O. Prostaglandin synthesis inhibitors in menorrhagia, intrauterine contraceptive device-induced side effects and endometriosis. *Pharmacol Toxicol*. 1994;75 Suppl 2:86-8.
- 17.** Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
- 18.** Godfrey EM, Folger SG, Jeng G, Jamieson DJ, Curtis KM. Treatment of bleeding irregularities in women with copper-containing IUDs: a systematic review. *Contraception*. 2013;87(5):549-66.
- 19.** Topozada M, Anwar M, Abdel Rahman H, Gaweesh S. Control of IUD-induced bleeding by three non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Contracept Deliv Syst*. 1982;3(2):117-25.

- 20.** Grimes DA, Hubacher D, Lopez LM, Schulz KF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(4):CD006034.
- 21.** Pedrón N, Lozano M, Gallegos AJ. The effect of acetylsalicylic acid on menstrual blood loss in women with IUDs. *Contraception.* 1987;36(3):295-303.
- 22.** Vonkeman HE, van de Laar MA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):294-312.
- 23.** Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams Gynecology.* 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.
- 24.** Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;116(4):865-75.
- 25.** Ylikorkala O, Viinikka L. Comparison between antifibrinolytic and antiprostaglandin treatment in the reduction of increased menstrual blood loss in women with intrauterine contraceptive devices. *Br J Obstet Gynaecol.* 1983;90(1):78-83.
- 26.** American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):891-6.
- 27.** Friedlander E, Kaneshiro B. Therapeutic Options for Unscheduled Bleeding Associated with Long-Acting Reversible Contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(4):593-603.
- 28.** Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD000400.
- 29.** Alanwar A, Abbas AM, Hussain SH, Elhawwary G, Mansour DY, Faisal MM, et al. Oral micronised flavonoids versus tranexamic acid for treatment of heavy menstrual bleeding secondary to copper IUD use: a randomised double-blind clinical trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2018;23(5):365-70.
- 30.** Modesto W, Bahamondes MV, Bahamondes L. A randomized clinical trial of the effect of intensive versus non-intensive counselling on discontinuation rates due to bleeding disturbances of three long-acting reversible contraceptives. *Hum Reprod.* 2014;29(7):1393-9.

- 31.** Madden T, Proehl S, Allsworth JE, Secura GM, Peipert JF. Naproxen or estradiol for bleeding and spotting with the levonorgestrel intrauterine system: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):129.e1-8.
- 32.** Oderkerk TJ, van der Heijden P, Tibosch RM, Bui BN, Geomini PM, Bongers M. Treatment of irregular bleeding with oestradiol during long-term levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) use. *Front Women's Health.* 2019;4:1-3.
- 33.** Cohen MA, Simmons KB, Edelman AB, Jensen JT. Tamoxifen for the prevention of unscheduled bleeding in new users of the levonorgestrel 52-mg intrauterine system: a randomized controlled trial. *Contraception.* 2019;100:391-6.
- 34.** Fava M, Peloggia A, Baccaro LF, Castro S, Carvalho N, Bahamondes L. A randomized controlled pilot study of ulipristal acetate for abnormal bleeding among women using the 52-mg levonorgestrel intrauterine system. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(1):10-5.
- 35.** Lal S, Kriplani A, Kulshrestha V, Sharma M, Agarwal N. Efficacy of mifepristone in reducing intermenstrual vaginal bleeding in users of the levonorgestrel intrauterine system. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(2):128-30.
- 36.** Papaikonomou K, Kopp Kallner H, Söderdahl F, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone treatment prior to insertion of a levonorgestrel releasing intrauterine system for improved bleeding control – a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2018;33(11):2002-9.
- 37.** Sørdal T, Inki P, Draeby J, O'Flynn M, Schmelter T. Management of initial bleeding or spotting after levonorgestrel-releasing intrauterine system placement: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):934-41.
- 38.** Warner P, Guttinger A, Glasier AF, Lee RJ, Nickerson S, Brenner RM, et al. Randomized placebo-controlled trial of CDB-2914 in new users of a levonorgestrel-releasing intrauterine system shows only short-lived amelioration of unscheduled bleeding. *Hum Reprod.* 2010;25:345-53.
- 39.** Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gaffield ML, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD003449.
- 40.** Hickey M, Fraser IS. Iatrogenic unscheduled (breakthrough) endometrial bleeding. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13(4):301-8.

- 41.** Zigler RE, McNicholas C. Unscheduled vaginal bleeding with progestin-only contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):443-50.
- 42.** Weisberg E, Hickey M, Palmer D, O'Connor V, Salamonsen LA, Findlay JK, et al. A pilot study to assess the effect of three short-term treatments on frequent and/or prolonged bleeding compared to placebo in women using Implanon. *Hum Reprod.* 2006;21(1):295-302.
- 43.** Weisberg E, Hickey M, Palmer D, O'Connor V, Salamonsen LA, Findlay JK, et al. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum Reprod.* 2009;24(8):1852-61.
- 44.** Phaliwong P, Taneepanichskul S. The effect of mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding second to Implanon use. *J Med Assoc Thai.* 2004;87 Suppl 3:S64-8.
- 45.** Guiahi M, McBride M, Sheeder J, Teal S. Short-Term Treatment of Bothersome Bleeding for Etonogestrel Implant Users Using a 14-Day Oral Contraceptive Pill Regimen: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):508-13.
- 46.** Hou MY, McNicholas C, Creinin MD. Combined oral contraceptive treatment for bleeding complaints with the etonogestrel contraceptive implant: a randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2016;21(5):361-6.
- 47.** Simmons KB, Edelman AB, Fu R, Jensen JT. Tamoxifen for the treatment of breakthrough bleeding with the etonogestrel implant: a randomized controlled trial. *Contraception.* 2017;95(2):198-204.
- 48.** Zigler RE, Madden T, Ashby C, Wan L, McNicholas C. Ulipristal Acetate for Unscheduled Bleeding in Etonogestrel Implant Users: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2018;132(4):888-94.
- 49.** Upawi SN, Ahmad MF, Abu MA, Ahmad S. Management of bleeding irregularities among etonogestrel implant users: Is combined oral contraceptives pills or nonsteroidal anti-inflammatory drugs the better option? *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(3):479-84.
- 50.** Mansour D, Bahamondes L, Critchley H, Darney P, Fraser IS. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception.* 2011;83(3):202-10.

Aqui pela Saúde dela!

**Compromisso da Organon
com as mulheres no Brasil
e ao redor do mundo.**



Copyright © 2023 Organon Group of Companies. All rights reserved. Produto(s) distribuído(s) por Organon Farmacêutica Ltda. Todos os direitos reservados. BR-NON-110283 PRODUZIDO EM MARÇO/2023 VÁLIDO POR 2 ANOS.

Material exclusivo para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

0800 00 00 149
contate@organon.com

 **ORGANON**

febrasgo

Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

PATROCINADOR

