

Descritores

Hemorragia uterina; Anticoncepcionais; Doença iatrogênica; Contraceptivos hormonais; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos

Keywords

Uterine bleeding; Contraceptive agents; Iatrogenic disease; Hormonal contraceptives; Drug-related side effects and adverse reactions

Submetido

24 de Outubro de 2022

Aceito

18 de Setembro de 2023

1. Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente

Larissa Rezende Mendonça
Clínica Sense Ginecologia, SGAS 614
Edifício Vitrium, Sala 219, 70200-740,
Asa Sul, Brasília, DF, Brasil.
E-mail: larissarezende.lrm@gmail.com

Como citar:

Mendonça LR, Resende CN, Wanderley MS. Manejo das irregularidades menstruais secundárias ao uso de contraceptivos – análise das recomendações atuais. *Femina*. 2023;51(9):557-63.

Manejo das irregularidades menstruais secundárias ao uso de contraceptivos – análise das recomendações atuais

Management of menstrual irregularities secondary to contraceptive use – analysis of current recommendations

Larissa Rezende Mendonça¹, Ceres Nunes de Resende¹, Miriam da Silva Wanderley¹

RESUMO

As irregularidades menstruais representam uma série de desordens na quantidade, duração, frequência ou regularidade do sangramento uterino. Entre suas causas destaca-se o sangramento secundário ao uso de anticoncepcionais, uma razão frequente de descontinuidade dos contraceptivos, podendo aumentar as taxas de gestações não planejadas. Boa parte dos contraceptivos pode levar a mudanças no padrão de sangramento uterino, e a abordagem inicial do sangramentos irregulares inclui a avaliação de outras possíveis causas, o reforço do uso correto da medicação, a tranquilização da paciente quanto à benignidade do quadro e à tendência a melhora com a continuidade do uso. Os anti-inflamatórios podem ser usados como estratégia inicial, e, não havendo resposta satisfatória, há alternativas específicas para cada método. Este trabalho visa identificar as recomendações atuais sobre o manejo do sangramento anormal decorrente de contraceptivos, por meio de revisão narrativa de estudos publicados sobre o tema nos últimos vinte anos.

ABSTRACT

Abnormal uterine bleeding represents a series of disorders in the amount, duration, frequency and or regularity of uterine bleeding. Among its causes, uterine bleeding secondary to the use of contraceptives stands out as a frequent reason for contraceptive discontinuity, which could lead to unplanned pregnancies. Most contraceptives can cause changes in the pattern of uterine bleeding, and the initial approach of the abnormal bleeding includes assessing other possible causes, reinforcing the correct use of medication, and reassuring the patient about the benignity of the condition and the tendency to improve with the continuity of the treatment. Anti-inflammatory drugs can be used as an initial strategy, and, if there is no satisfactory answer, there are specific alternatives for each contraceptive method. This work aims to identify them current recommendations on the management of abnormal bleeding resulting from contraceptives use, through a narrative review of studies published on the subject in the last twenty years.

INTRODUÇÃO

Os sangramentos irregulares, entre eles os escapes menstruais, são uma queixa ginecológica comum, e que podem acarretar na perda importante

de qualidade de vida das mulheres.⁽¹⁾ Entre as causas de irregularidades menstruais destaca-se o sangramento secundário ao uso de anticoncepcionais, que podem variar em frequência e volume conforme a composição e a via de administração do contraceptivo.⁽²⁾ Em geral, os anticoncepcionais não causam sangramentos agudos e de grande monta, estando relacionados principalmente a pequenos sangramentos não programados, irregulares e persistentes.⁽³⁾ Embora esse quadro não seja perigoso do ponto de vista clínico, é uma razão comum para falha de aderência e interrupção dos contraceptivos.⁽³⁾

O manejo adequado destas desordens pode melhorar a tolerabilidade e aumentar a confiança da paciente no método. A abordagem deve ser individualizada e elaborada de acordo com o impacto dos sintomas sobre a vida da paciente e a presença de contra-indicações a outros métodos.

MÉTODOS

Trata-se de revisão narrativa que objetiva identificar as recomendações atuais sobre o manejo dos sangramentos secundários ao uso de contraceptivos. A pesquisa foi realizada a partir da consulta em quatro bases de dados eletrônicos: Medline, LILACS, Scielo e PubMed. Foram incluídos estudos dos últimos vinte anos, publicados em inglês, espanhol e português e utilizados os seguintes descritores: “sangramento uterino anormal iatrogênico”, “manejo do sangramento uterino anormal” e “sangramento uterino anormal causado por contraceptivos”, bem como seus equivalentes na língua inglesa e espanhola. Foram elegíveis os trabalhos que apresentaram recomendações acerca do manejo das irregularidades menstruais secundárias ao uso de contraceptivos hormonais e não hormonais, em qualquer dose, administrados por qualquer via e por qualquer período. Foram obtidas inicialmente 461 citações, e após a leitura do título e do resumo, 424 estudos foram excluídos por serem duplicados ou por não preencherem os critérios mencionados anteriormente. Foram selecionados 37 artigos e, após revisão das listas de referência de cada trabalho, nove estudos, publicados em quaisquer datas, foram incluídos, totalizando 46 trabalhos nesta revisão.

RESULTADOS

Manejo inicial

O manejo dos sangramentos irregulares secundários aos anticoncepcionais inicia-se antes da introdução de qualquer medicamento. Durante a escolha do método contraceptivo é fundamental a orientação sobre a possibilidade de mudanças no padrão de sangramento transvaginal, a falta de evidências de que as irregularidades menstruais estejam associadas a diminuição da eficácia do contraceptivo, e a tendência a melhora do padrão com a continuidade do uso, uma vez que a maioria dos

sangramentos indesejados ocorre nos primeiros meses de uso do anticoncepcional.⁽⁴⁾

Uma vez que a paciente apresenta a queixa de sangramento, é importante assegurar-se de que o contraceptivo esteja sendo usado corretamente, uma vez que o uso errôneo está entre as principais causas destes sangramentos.⁽⁵⁾ É necessário ainda excluir outras patologias, como pólipos cervicais ou endometriais, lesões em colo uterino, doença inflamatória pélvica e alterações endometriais, além da possibilidade de gestação e da utilização de outros medicamentos.^(5,6)

Após essa propedêutica inicial, pode-se lançar mão do uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) por curtos períodos.⁽⁷⁾ Os AINEs têm importante ação na vasculatura endometrial e em sua hemostasia, ao inibirem a enzima ciclo-oxigenase (COX), responsável pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. O seu uso por três a cinco dias poderia reduzir o sangramento em cerca de 30% a 50% dos casos.⁽⁸⁾ Tanto os inibidores da COX-1, quanto os da COX-2, poderiam ser empregados, não havendo evidência científica de benefício de um sobre o outro.⁽⁸⁾

Apesar de ser observada uma boa resposta no sangramento ativo, as evidências quanto a prevenção da recorrência dos sangramentos irregulares são limitadas. Ainda assim, considerando que são drogas bem toleradas, de alta disponibilidade e baixo risco, os AINEs poderiam ser recomendados como primeira opção para controle de sangramento uterino anormal (SUA) secundário a todos os contraceptivos.^(6,9) Para pacientes que não apresentem resposta satisfatória, existem estratégias específicas para cada método, levando em consideração sua composição e via de administração.

Anticoncepcionais combinados

A mudança no padrão de sangramento uterino com o uso de anticoncepcionais combinados orais (COC), transdérmico, anel vaginal e injetáveis mensais pode ocorrer em até 50% das usuárias.⁽⁹⁾ Sua ocorrência é similar em todos os métodos, e tende a melhorar com a continuidade do uso.^(10,11)

Estudos demonstraram que o sangramento recorrente ou persistente é mais prevalente com o uso de COC de dosagens mais baixas (15 a 20 mcg de estrogênio), em comparação aos de doses mais altas (30 a 35 mcg), e naqueles em que o componente progestagênico é o levonorgestrel, em comparação aos que contêm noretindrona.^(9,12) Alguns estudos reportaram também uma incidência menor de sangramento anormal com COC trifásico, e em regime cíclico.^(13,14)

Para pacientes com irregularidades menstruais em uso de COC, em regimes estendidos ou prolongados, pode-se substituir para o regime cíclico, ou recorrer à estratégia de intervalo livre de hormônio, com interrupção do método por três a quatro dias, desde que seja feita depois de pelo menos 21 dias de uso consecutivo do hormônio. Este intervalo (pausa de quatro dias) não

diminui a eficácia contraceptiva do método, e apresenta vantagem em relação ao intervalo de sete dias, por reduzir as falhas por esquecimento, comuns após intervalos mais longos. A pausa pode ser repetida sempre que a paciente estiver incomodada com o padrão de sangramento, desde que respeitando-se os 21 dias de uso contínuo de pílulas ativas.⁽¹⁵⁾

Também poderia ser feita a substituição da medicação por outra que contenha uma dose maior de etinilestradiol, ou mesmo uma mudança na formulação, modificando-se o progestagênio para aqueles com efeito modulador sobre o endométrio, como Clormadinona, Dienogeste ou Nomegestrol, embora ambas as estratégias sejam consideradas opções controversas.⁽⁵⁾

Outra alternativa seria a substituição da via oral pela parenteral, transdérmica ou vaginal, visando maior estabilidade na concentração sérica hormonal, e a redução de episódios de sangramento por omissão de doses.⁽⁵⁾ Para pacientes refratárias às medidas citadas, não resta alternativa a não ser a troca do método contraceptivo (Figura 1).⁽⁹⁾

PROGESTAGÊNIOS ISOLADOS

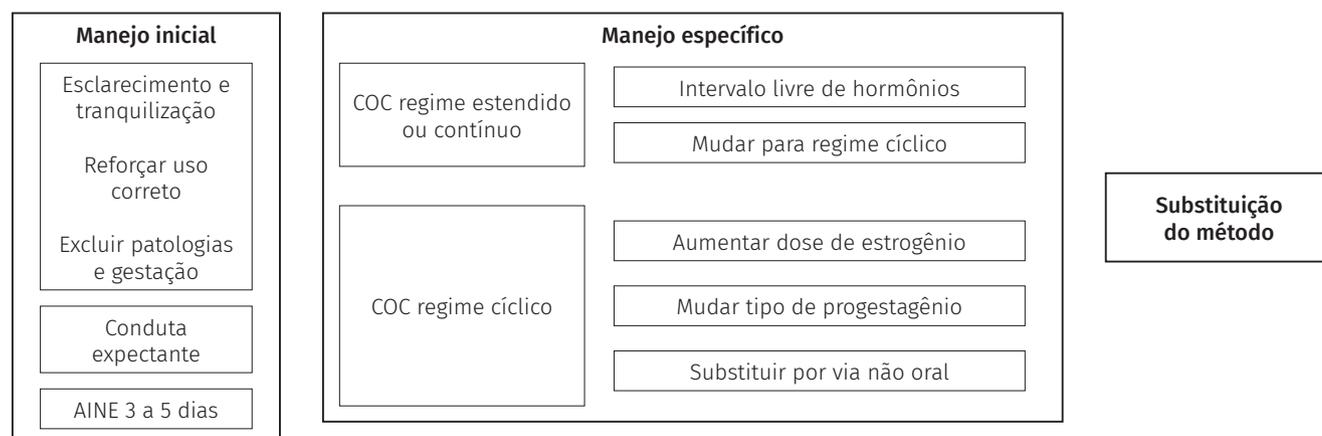
Progestagênios Orais (POP)

As pílulas de progestagênios isolados de uso contínuo apresentam efeitos variados sobre o padrão de sangramento. Cerca de 50% das pacientes mantêm sangramentos cíclicos, 40% apresentam sangramentos irregulares ou *spottings*, e aproximadamente 10% evoluem com amenorreia.⁽⁹⁾ O uso correto, sempre no mesmo horário e sem omissão de doses, é fundamental para minimizar a frequência de sangramentos irregulares.⁽¹¹⁾ Para pacientes insatisfeitas com o padrão de sangramento, uma opção seria a substituição do POP contínuo pela drospironona isolada em regime cíclico. A medicação deve ser utilizada com intervalos livres de hormônio de quatro dias, realizados após 24 dias de uso do comprimido ativo, e apresenta sangramento previsível na maioria das

pacientes.⁽¹⁶⁾ Estudos têm observado que o uso mensal de moduladores seletivos do receptor de progesterona (MSRP), como Ulipristal e Mifepristona, poderia implicar diminuição da frequência e da duração dos episódios de SUA em usuárias de POP, especialmente nos primeiros meses de uso.⁽¹⁷⁾ Devido ao potencial abortivo dessas substâncias, esses produtos ainda não possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), não sendo, por hora, comercializados no Brasil. Assim, no caso de falha do manejo inicial, não há evidências de outras alternativas terapêuticas eficazes disponíveis, sendo indicada a substituição do método.⁽⁹⁾

Acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD)

As usuárias de AMPD podem cursar com amenorreia em até 30% dos casos nos primeiros três meses, 50% após um ano e 80% após cinco anos de uso do medicamento.⁽⁹⁾ No entanto, episódios de sangramento prolongado e *spottings* são efeitos colaterais comuns e, apesar de raramente serem intensos, podem durar sete ou mais dias nos primeiros três meses, e são motivo de descontinuidade do método em cerca de 26% das usuárias no primeiro ano.^(6,9,18) Alguns especialistas adotam como estratégia a diminuição do intervalo entre as doses da injeção, especialmente em pacientes obesas, nas quais a depuração do medicamento é mais lenta.⁽¹⁰⁾ Apesar de bastante empregada, até o momento, não existem estudos avaliando a eficácia desta prática.⁽⁹⁾ Os agentes antifibrinolíticos têm sido propostos como alternativa terapêutica. Um estudo randomizado avaliou o uso de Ácido Tranexâmico na dose de 1 g/dia por cinco dias em usuárias de AMPD, e observou que 88% das pacientes apresentou cessação do sangramento durante a primeira semana (*versus* 8,2% com placebo), e a maioria delas (68%) permaneceu por mais de 20 dias sem sangramentos quatro semanas após o uso da medicação.⁽¹⁹⁾ Para pacientes que não têm contraindicação ao estrogênio, a



AINE: anti-inflamatório não esteroide; COC: contraceptivo oral combinado

Figura 1. Anticoncepcionais combinados

utilização de COC por 10 a 20 dias, de estrogênio equino conjugado ou de estradiol micronizado por 14 dias pode ser benéfica.⁽⁹⁾ No entanto, em um estudo comparativo, em 278 usuárias de AMPD divididas em três grupos: etinilestradiol, estrona ou placebo por 14 dias, observou-se que o grupo que recebeu etinilestradiol apresentou menos sangramento e *spottings*, mas apresentou um padrão de sangramento mais imprevisível no que se refere aos intervalos e à duração do sintoma.⁽²⁰⁾ Três meses após a descontinuação das medicações, não foi observada diferença no padrão de sangramento entre os três grupos.⁽²⁰⁾ O uso de Mifepristona a cada 2 semanas também parece reduzir o SUA em usuárias de AMPD, mas estudos com maior número de pacientes são necessários.⁽²¹⁾ Também já foi avaliado o uso de Doxiciclina, uma vez que o medicamento atua *in vitro* inibindo a degradação da matriz estromal mediada pelas metaloproteínases, e uma alta atividade de metaloproteínases no endométrio parece ser um fator predisponente para o SUA secundário ao uso de progestagênios.⁽²²⁾ Entretanto, um estudo duplo-cego randomizado com 68 pacientes em uso de AMPD não mostrou benefícios do uso do antibiótico durante três meses de observação.⁽²²⁾

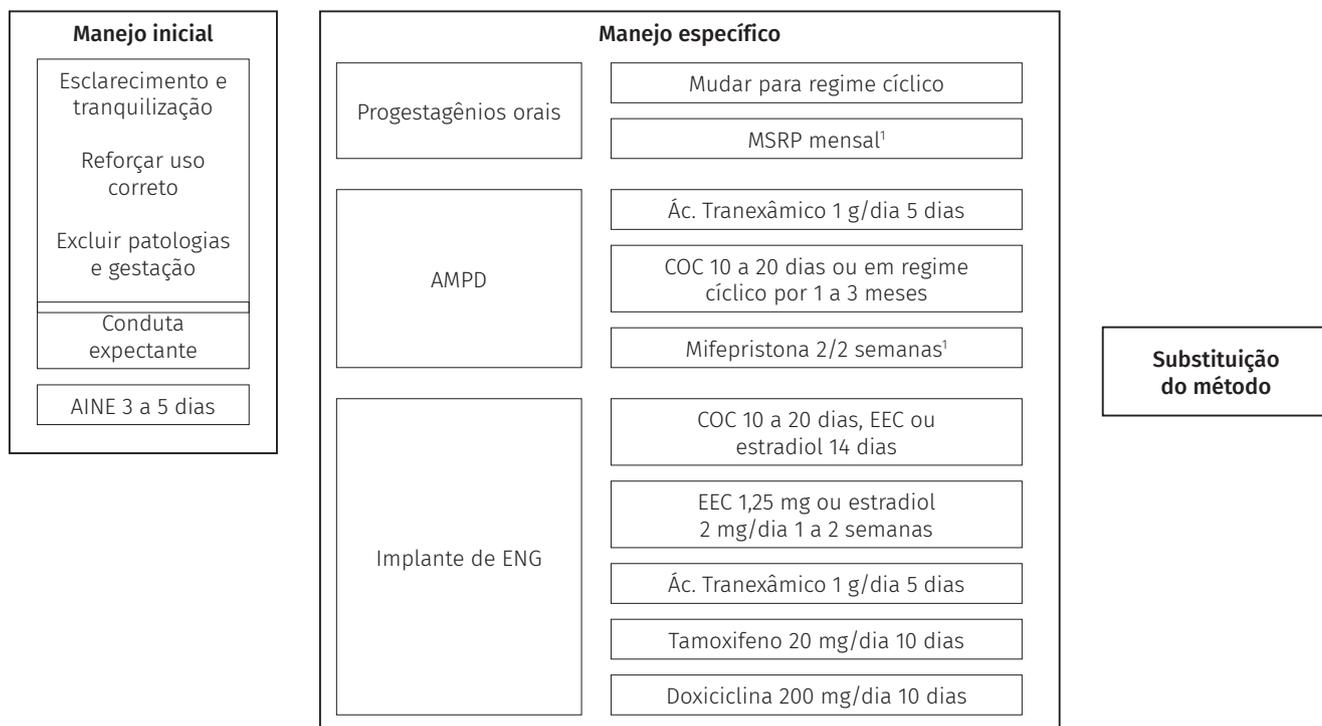
Implante de etonogestrel

Internacionalmente vários implantes estão disponíveis, mas no Brasil é comercializado apenas o implante de etonogestrel (ENG).⁽¹⁰⁾ Apesar de muitos estudos referentes ao controle do SUA terem sido feitos em usuárias de implantes de levonorgestrel (LNG), é possível supor que os resultados possam ser extrapolados para o implante de etonogestrel.⁽²³⁾ O parafefeito mais comum do implante é o sangramento uterino anormal, que tende a ser ainda mais imprevisível do que com outros contraceptivos, e é a principal causa de abandono do método.^(6,9) Na maioria das usuárias, as irregularidades menstruais traduzem-se em sangramentos irregulares frequentes e de pequena monta, com cerca de 78% delas apresentando escapes ou *spotting* nos primeiros três meses de uso.⁽⁶⁾ Após este período, cerca de 50% evoluem com melhora do padrão, mas aproximadamente metade das usuárias mantém episódios erráticos de sangramento transvaginal durante os três anos de uso da medicação.^(6,9) Para pacientes elegíveis ao uso de estrogênio, contraceptivos orais combinados de baixa dose poderiam ser utilizados por períodos de 10 a 20 dias, ou em regime cíclico por um a três meses.^(6,11,24) Quando utilizados de forma cíclica, visam estabelecer sangramentos programados, o que poderia acarretar maior satisfação, uma vez que as pacientes tendem a preferir o sangramento programado ao aleatório.⁽¹¹⁾ Em estudos randomizados em pacientes usuárias de implante de ENG foi observada redução do sangramento transvaginal durante o uso de COC por curtos períodos.^(25,26) A suplementação exclusiva com estrogênio na dose diária de 1,25 mg de estrogênio equino conjugado ou 2 mg de estradiol por uma a duas semanas também parece ser benéfica.⁽⁶⁾

Quanto à possibilidade da via não oral, ensaio comparando a suplementação com estrogênio transdérmico, na dose de 0,1 mg/dia, não demonstrou benefício estatístico em relação ao placebo no tratamento do SUA em usuárias de implante de levonorgestrel.⁽²⁷⁾ O Ácido Tranexâmico também foi avaliado em usuárias de implante de LNG, e, embora tenha se mostrado eficaz no controle do SUA durante o uso da medicação (1 g/dia por cinco dias), não houve diferença significativa em relação ao placebo quatro semanas após o tratamento.⁽²⁸⁾ Um estudo, inicialmente duplo-cego randomizado por 90 dias e em seguida "open label" por mais 90 dias, avaliou o uso do Tamoxifeno na dose de 20 mg/dia por 10 dias em usuárias de implante de ENG, e resultou em menos dias de sangramento e maior intervalo livre do sintoma em ambas as fases do estudo.⁽²⁹⁾ A utilização de Vitamina E e de Ácido Acetilsalicílico (AAS), isolados ou combinados entre si, não apresentou vantagem em relação ao placebo para fins de controle de SUA em estudo com pacientes com implante de LNG.⁽³⁰⁾ Também em usuárias desse mesmo implante foram realizados estudos com Mifepristona em baixas doses, que reportaram diminuição do sangramento transvaginal com uso intermitente da medicação. O resultado, entretanto, não se manteve após a descontinuação da medicação, e uma das pacientes engravidou no sexto mês do estudo, sugerindo que a Mifepristona poderia interferir na eficácia contraceptiva do implante.⁽³¹⁾ Um pequeno ensaio com Doxiciclina na dose de 200 mg/dia por 10 a 14 dias demonstrou cessação do sangramento transvaginal em cerca de 4,8 dias nas usuárias de implante de ENG, entretanto o medicamento não influenciou o padrão de sangramento a longo prazo, e os autores não conseguiram replicar os achados em estudo com maior número de pacientes.^(6,32,33) Esgotadas as possibilidades terapêuticas citadas para controle do SUA em usuárias de progestagênios isolados, sugere-se troca do método contraceptivo⁽⁵⁾ (Figura 2).

Dispositivos intrauterinos

A observação de sangramentos uterinos irregulares durante ou imediatamente após a inserção de Dispositivo Intrauterino (DIU) é extremamente comum, atingindo boa parte das usuárias.⁽³⁴⁾ Normalmente está relacionado a traumas intrínsecos ao procedimento de inserção, apresenta uma duração média de quatro dias e a maioria das pacientes passa por este período sem grandes queixas.^(34,35) Os primeiros três a seis meses pós-inserção do DIU também costumam cursar com mudanças no padrão de sangramento menstrual habitual, independentemente do tipo de dispositivo inserido. No estudo CHOICE, realizado com 9.256 mulheres, menos de 15% das usuárias do Sistema Intrauterino medicado com Levonorgestrel (SIU-LNG) e mais de 70% das usuárias de Dispositivo Intrauterino medicado com cobre (DIU-Cu) perceberam aumento do sangramento uterino nos primeiros três meses de uso do método.⁽³⁶⁾ Após esse



AINE: anti-inflamatório não esteroide; MSRP: modulador seletivo do receptor de progesterona; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito; COC: contraceptivo oral combinado, EEC: estrogênio equino conjugado. ¹: medicamento não disponível no Brasil.

Figura 2. Progestagênios isolados

período, cerca de 49% das usuárias de DIU-Cu reportaram aumento no fluxo.⁽⁹⁾ Já o SIU-LNG está tipicamente associado a importante decréscimo do fluxo menstrual ou amenorreia após seis meses de uso.⁽³⁷⁾ Em contrapartida, estas pacientes podem cursar com sangramentos de escape ou *spottings*.⁽³⁵⁾

Sistema Intrauterino medicado com Levonorgestrel

Em pacientes que apresentam sangramento irregular após a inserção de SIU-LNG há tendência à melhora do quadro com a continuidade do uso do dispositivo.⁽⁶⁾ Para as que referem persistência do sintoma, ou se sentem incomodadas com o mesmo, diversas possibilidades terapêuticas têm sido avaliadas. Em estudo randomizado, ácido tranexâmico (1,5 g/dia), ácido mefenâmico (1,5 g/dia) e placebo foram utilizados do primeiro dia de sangramento ou *spotting* até a cessação do sintoma por um período de 90 dias. Apesar da redução deste com os medicamentos, o achado não foi considerado estatisticamente significativo e não houve melhora do incômodo causado pelo sangramento.⁽³⁸⁾ Tradicionalmente, muitos clínicos optam pelo uso de contraceptivos orais combinados cíclicos por um a três meses para profilaxia e controle de SUA em usuárias de SIU-LNG que não possuem contraindicação ao uso de estrogênios.⁽³⁵⁾ Apesar de não existirem evidências de qualidade que suportem essa prática, ela tem se mostrado efetiva em algumas pacientes.⁽⁹⁾ A suplementação exclusiva com estrogênio também foi avaliada em

estudo randomizado que comparou a administração de estrogênio transdérmico, naproxeno e placebo. O grupo que recebeu anti-inflamatório apresentou diminuição dos dias de sangramento, entretanto, observou-se paradoxalmente um aumento no número de episódios de sangramento irregular nas pacientes que receberam o hormônio.⁽³⁹⁾ O uso de MSRP, em estudo randomizado, mostrou que, embora tenha contribuído para diminuição do sangramento vaginal a curto prazo, acarretou piora do sintoma com uso continuado.⁽⁴⁰⁾ Especificamente em relação à Mifepristona, estudo utilizando 100 mg a cada 30 dias por três meses, observou redução significativa dos episódios de sangramento transvaginal durante o uso e três meses após a interrupção da droga.⁽⁴¹⁾ A utilização de Tamoxifeno (20 mg/dia por sete dias) iniciado 21 dias após a inserção do SIU-LNG, não mostrou diferença significativa em relação ao placebo quanto ao número de dias de sangramento.⁽⁴²⁾

Dispositivo Intrauterino medicado com cobre

Para usuárias de DIU-Cu que apresentam sangramento transvaginal aumentado ou prolongado, os AINEs (naproxeno, ibuprofeno ou ácido mefenâmico) foram considerados efetivos por um curto período durante os dias de sangramento.⁽⁹⁾ No entanto, em estudo com 53 mulheres, com o uso de AAS na dose de 3000 mg/dia por cinco dias durante o período menstrual, observou-se diminuição não significativa do fluxo naquelas que apresentavam hipermenorreia e aumento significativo em 67%

que apresentavam sangramento transvaginal menor que 80 ml/dia.⁽⁴³⁾ Em relação ao uso de antifibrinolíticos, um estudo chinês com 175 mulheres em uso de DIU-Cu comparou o uso de Ácido Tranexâmico nas doses de 1000 e 2000 mg/dia por cinco dias com placebo, e reportou que ambos os grupos que receberam a medicação apresentaram diminuição da perda sanguínea, sem diferença significativa entre os grupos em uso de maior ou menor dose do medicamento.⁽⁴⁴⁾ O antidiurético desmopressina, uma versão sintética da vasopressina, administrado na dose de 300 mcg via nasal por cinco dias, levou à redução significativa da perda sanguínea e não desencadeou efeitos adversos relevantes.⁽⁴⁵⁾ Entretanto, ainda há não comprovação de segurança para utilização de antidiuréticos para esse fim.⁽⁴⁶⁾ Ademais, para pacientes que, esgotadas as possibilidades terapêuticas mantêm sangramento intolerável, sugere-se troca do método por outros menos relacionados a essa queixa⁽⁵⁾ (Figura 3).

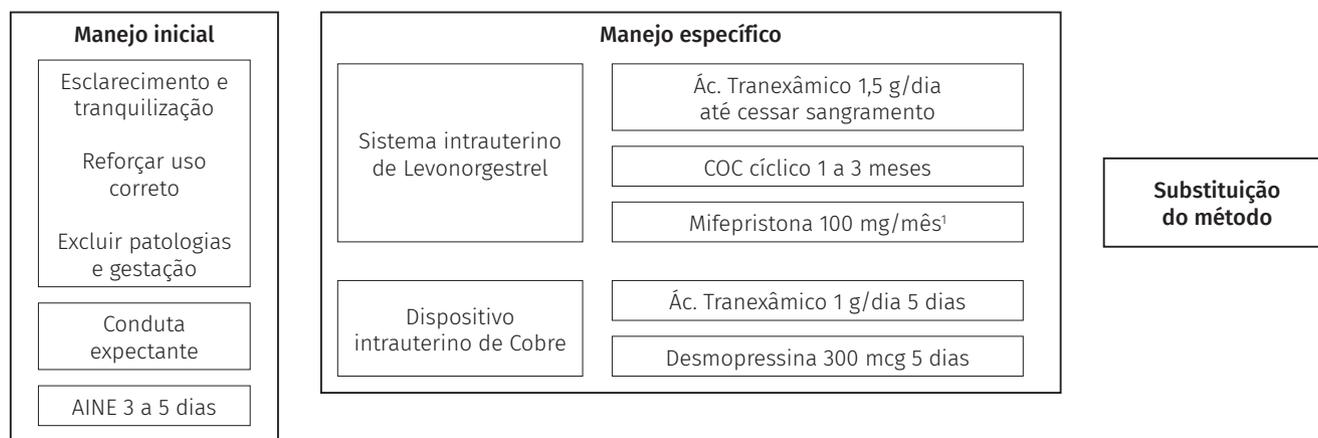
CONCLUSÃO

Antes da prescrição de qualquer anticoncepcional, é fundamental informar a paciente sobre as possíveis mudanças na frequência, duração e volume menstrual que os medicamentos podem acarretar. Apesar de não existirem protocolos de manejo do sangramento uterino anormal secundário ao uso de contraceptivos, a abordagem inicial comum a todos os métodos inclui a avaliação de outras causas de sangramento transvaginal, reforço do uso correto da medicação, tranquilização da paciente quanto à benignidade do quadro e da tendência a melhora com a continuidade do uso. De forma geral, os anti-inflamatórios não hormonais por curtos períodos poderiam ser empregados como estratégia medicamentosa inicial para todos os métodos. Não havendo resposta satisfatória, alternativas específicas deverão ser observadas para cada contraceptivo individualmente, podendo chegar à substituição do método. É importante ressaltar a necessidade de estudos mais abrangentes, randomizados, controlados, com um número maior de

participantes, com tempo maior de seguimento, e comparações mais efetivas entre as diversas opções terapêuticas existentes, visando à elaboração de protocolos estruturados, que norteiem o controle do sangramento uterino anormal secundário aos contraceptivos.

REFERÊNCIAS

1. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Sangramento uterino Anormal. São Paulo: Connexomm; 2017. (Série orientações e recomendações; no. 7).
2. Reproductive Health National Training Center. Birth Control Method Options Chart [Internet]. 2017 [cited 2022 June 12]. Available from: https://www.fpntc.org/sites/default/files/resources/fpntc_bcmoption_chart_2017.pdf
3. Grunloh DS, Casner T, Secura GM, Peipert JF, Madden T. Characteristics associated with discontinuation of long-acting reversible contraception within the first 6 months of use. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1214-21. doi: 10.1097/01.AOG.0000435452.86108.59
4. Polis CB, Hussain R, Berry A. There might be blood: a scoping review on women's responses to contraceptive-induced menstrual bleeding changes. *Reprod Health.* 2018;15(1):114. doi: 10.1186/s12978-018-0561-0
5. Guazzelli CA, Barbieri M, Pinto CL, Torloni MR. Manejo do sangramento inesperado em usuárias de métodos contraceptivos hormonais: revisão das recomendações atuais. *Femina.* 2010;38(6):293-300.
6. Zigler RE, McNicholas C. Unscheduled vaginal bleeding with progestin-only contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):443-50. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.008
7. World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use [Internet]. 3rd ed. Geneva: WHO; 2016 [cited 2022 June 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1070125/retrieve>
8. Panisset KS, Fonseca VL. Manejo do sangramento uterino disfuncional em adolescentes. *Adolesc Saúde.* 2009;6(4):26-32.
9. Villavicencio J, Allen RH. Unscheduled bleeding and contraceptive choice: increasing satisfaction and continuation rates. *Open Access J Contracept.* 2016;7:43-52. doi: 10.2147/OAJC.S85565
10. Poli ME, Mello CR, Machado RB, Pinho Neto JS, Spinola PG, Tomas G, et al. Manual de anticoncepção da FEBRASGO. *Femina.* 2009;37(9):459-91.
11. Speroff L, Darney PD. A clinical guide for contraception. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
12. Edelman AB, Koontz SL, Nichols MD, Jensen JT. Continuous oral contraceptives: are bleeding patterns dependent on the hormones given? *Obstet Gynecol.* 2006;107(3):657-65. doi: 10.1097/01.AOG.0000199950.64545.16



AINE: anti-inflamatório não esteroidal; COC: contraceptivo oral combinado. †: medicamento não disponível no Brasil.

Figura 3. Dispositivos intrauterinos

13. Hampton RM, Fisher AC, Pagano S, LaGuardia KD. Scheduled and unscheduled bleeding patterns with two combined hormonal contraceptives: application of new recommendations for standardization. *Fertil Steril*. 2009;92(2):434-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.010
14. Legro RS, Pauli JG, Kunselman AR, Meadows JW, Kesner JS, Zaino RJ, et al. Effects of continuous versus cyclical oral contraception: a randomized controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):420-9. doi: 10.1210/jc.2007-2287
15. Godfrey EM, Whiteman MK, Curtis KM. Treatment of unscheduled bleeding in women using extended- or continuous-use combined hormonal contraception: a systematic review. *Contraception*. 2013;87(5):567-75. doi: 10.1016/j.contraception.2012.08.005
16. Machado RB, Politano CA. Febrasgo Position Statement: Anticoncepcionais orais contendo somente progesteragênio. *Femina*. 2022;50(4):223-9.
17. Gemzell-Danielsson K, van Heusden AM, Killick SR, Croxatto HB, Boucharde P, Cameron S, et al. Improving cycle control in progestogen-only contraceptive pill users by intermittent treatment with a new anti-progesterone. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2588-93. doi: 10.1093/humrep/17.10.2588
18. Dianat S, Fox E, Ahrens KE, Upadhyay UD, Zlidar VM, Gallo MF, et al. Side effects and health benefits of depot medroxyprogesterone acetate: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):332-41. doi: 10.1097/AOG.00000000000003089
19. Senthong AJ, Taneepanichskul S. The effect of tranexamic acid for treatment irregular uterine bleeding secondary to DMPA use. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(4):461-5.
20. Said S, Sadek W, Rocca M, Koetsawang S, Kirwat O, Piya-Anant M, et al. Clinical evaluation of the therapeutic effectiveness of ethinyl oestradiol and oestrone sulphate on prolonged bleeding in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. World Health Organization, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. *Hum Reprod*. 1996;11 Suppl 2:1-13. doi: 10.1093/humrep/11.suppl_2.1
21. Jain JK, Nicosia AF, Nucatola DL, Lu JJ, Kuo J, Felix JC. Mifepristone for the prevention of breakthrough bleeding in new starters of depo-medroxyprogesterone acetate. *Steroids*. 2003;68(10-13):1115-9. doi: 10.1016/s0039-128x(03)00132-6
22. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA, Fetih GN. Doxycycline in the treatment of bleeding with DMPA: a double-blinded randomized controlled trial. *Contraception*. 2012;86(3):224-30. doi: 10.1016/j.contraception.2012.01.003
23. Nunes MA. Abordagem da hemorragia uterina anómala nas utilizadoras do implante contraceptivo libertador de etonogestrel. *Acta Obstet Ginecol Port*. 2013;7(4):280-4.
24. Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, Zapata LB, Horton LG, Jamieson DJ, et al. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(4):1-66. doi: 10.15585/mmwr.rr6504a1
25. 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. doi: 10.1097/AOG.0000000000000974
26. 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. doi: 10.1080/13625187.2016.1210122
27. Boonkasemsanti W, Reinprayoon D, Pruksananonda K, Niruttisard S, Triatanachat S, Leepipatpaiboon S, et al. The effect of transdermal oestradiol on bleeding pattern, hormonal profiles and sex steroid receptor distribution in the endometrium of Norplant users. *Hum Reprod*. 1996;11 Suppl 2:115-23. doi: 10.1093/humrep/11.suppl_2.115
28. Phupong V, Sophonsritsuk A, Taneepanichskul S. The effect of tranexamic acid for treatment of irregular uterine bleeding secondary to Norplant use. *Contraception*. 2006;73(3):253-6. doi: 10.1016/j.contraception.2005.09.012
29. Edelman AB, Kaneshiro B, Simmons KB, Hauschildt JL, Bond K, Boniface ER, et al. Treatment of unfavorable bleeding patterns in contraceptive implant users: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):323-32. doi: 10.1097/AOG.00000000000003896
30. d'Arcangues C, Piaggio G, Brache V, Aissa RB, Hazelden C, Massai R, et al. Effectiveness and acceptability of vitamin E and low-dose aspirin, alone or in combination, on Norplant-induced prolonged bleeding. *Contraception*. 2004;70(6):451-62. doi: 10.1016/j.contraception.2004.05.012
31. Massai MR, Pavez M, Fuentealba B, Croxatto HB, d'Arcangues C. Effect of intermittent treatment with mifepristone on bleeding patterns in Norplant implant users. *Contraception*. 2004;70(1):47-54. doi: 10.1016/j.contraception.2004.02.009
32. 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. doi: 10.1097/AOG.0000000000002810
33. 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. doi: 10.1093/humrep/dei273
34. Ylikorkala O, Kauppila A, Siljander M. Anti-prostaglandin therapy in prevention of side-effects of intrauterine contraceptive devices. *Lancet*. 1978;2(8086):393-5. doi: 10.1016/s0140-6736(78)91864-0
35. Friedlander EK, Kaneshiro B. Therapeutic options for unscheduled bleeding associated with long-acting reversible contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(4):593-603. doi: 10.1016/j.ogc.2015.07.004
36. Diedrich JT, Desai S, Zhao Q, Secura G, Madden T, Peipert JF. Association of short-term bleeding and cramping patterns with long-acting reversible contraceptive method satisfaction. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):50.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.025
37. Bastianelli C, Farris M, Rapiti S, Vecchio RB, Benagiano G. Different bleeding patterns with the use of levonorgestrel intrauterine system: are they associated with changes in uterine artery blood flow? *Biomed Res Int*. 2014;2014:815127. doi: 10.1155/2014/815127
38. 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. doi: 10.1097/AOG.0b013e31828c65d8
39. 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. doi: 10.1016/j.ajog.2011.09.021
40. 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(2):345-53. doi: 10.1093/humrep/dep377
41. 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. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.01.015
42. 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(5):391-6. doi: 10.1016/j.contraception.2019.06.009
43. 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. doi: 10.1016/0010-7824(87)90099-0
44. Lin X, Gao ES, Li D, Zhang M, Dou LX, Yuan W. Preventive treatment of intrauterine device-induced menstrual blood loss with tranexamic acid in Chinese women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(9):1126-9. doi: 10.1080/00016340701516777
45. Mercorio F, De Simone R, Di Carlo C, Bifulco G, Tessitore G, Di Spizio Sardo A, et al. Effectiveness and mechanism of action of desmopressin in the treatment of copper intrauterine device-related menorrhagia: a pilot study. *Hum Reprod*. 2003;18(11):2319-22. doi: 10.1093/humrep/deg449
46. 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. doi: 10.1016/j.contraception.2012.09.006