



**VII CONGRESSO CATARINENSE
DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**
II Congresso Catarinense de Perinatologia

25 a 27 de junho de 2015 | Expoville | Joinville | SC

Marta Francis Benevides Rehme

Declaração de conflito de interesse

Não recebi qualquer forma de pagamento ou auxílio financeiro de entidade pública ou privada para pesquisa ou desenvolvimento de método diagnóstico ou terapêutico ou ainda, tenho qualquer relação comercial com a indústria farmacêutica



VII CONGRESSO CATARINENSE
DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

II Congresso Catarinense de Perinatologia

25 a 27 de junho de 2015 | Expoville | Joinville | SC

SANGRAMENTO IRREGULAR COM MÉTODOS HORMONAIS COMBINADOS: O QUE FAZER?

Marta F B Rehme

Universidade Federal do Paraná

Departamento de Tocoginecologia – UFPR

Setor de Ginecologia Endócrina e Ginecologia Infanto-Juvenil/HC-UFPR

martarehme@uol.com.br

**SANGRAMENTO IRREGULAR COM MÉTODOS HORMONAIS
COMBINADOS: O QUE FAZER?**

De: ttt@hotmail.com

Enviada em: segunda-feira, 19 de novembro de 2012
14:43

Para: doutora marta

Assunto:

Oi dra tudo bem? eu queria te perguntar uma coisa, durante o mês passado veio um pouco de sangue antes de eu terminar a cartela de xxx e entrar no intervalo como normalmente. Será que a xxx está fraca?? o que eu faço? Paro? beijossssss

SANGRAMENTO IRREGULAR COM MÉTODOS HORMONAIS COMBINADOS: O QUE FAZER?

- **Sangramento de escape (*breakthrough bleeding*)**: sangramento que ocorre durante o ciclo da pílula com quantidade suficiente para necessitar o uso de absorvente.
- ***Spotting*** é o sangramento que não precisa de proteção (“borra de café”).

SANGRAMENTO IRREGULAR COM MÉTODOS HORMONAIS COMBINADOS: O QUE FAZER?

- **Qual a importância do aconselhamento da paciente usuária de contraceptivo hormonal?**
- **Diferentes formulações ou regimes de uso afetam o padrão do sangramento?**
- **Quais as estratégias para o manejo do sangramento?**



ELSEVIER



ELSEVIER



ELSEVIER

Contraception

Contraception 85 (2012) 351–358

Original research article

A randomized controlled trial of subantimicrobial-dose doxycycline to prevent unscheduled bleeding with continuous oral contraceptive pill use[☆]

Bliss Kaneshiro^{a,*}, Alison Edelman^{b,c}, Nichole E. Carlson^d, Mark Nichols^b,
Marci Messerle Forbes^b, Jeffrey Jensen^{b,c}

^aDepartment of Obstetrics & Gynecology, University of Hawaii, Honolulu, HI 96826, USA

^bDepartment of Obstetrics & Gynecology, Oregon Health & Science University, Portland, OR 97239, USA

^cDepartment of Public Health & Preventive Medicine, Oregon Health & Science University, Portland, OR 97239, USA

^dDepartment of Biostatistics and Informatics, University of Colorado Denver, Aurora, CO 80045, USA

Received 21 May 2011; revised 5 August 2011; accepted 10 August 2011



NIH Pub
Author Ma

Published in
Am J Obstet

Naprosyn
Levonorgestrel
Trial

Tessa MADDEN^{*}, Sarah PROEHL, Jennifer
PEIPERT
Division of Clinical Research, Department of Obstetrics & Gynecology,
in St. Louis School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110

Original research article

Comparing with continuous oral contraceptive pills: a comparison of progestin dose[☆]

Tessa Madden^{a,*}, Alison Edelman^{b,c}, Nichole E. Carlson^d, Mark Nichols^b, Jeffrey Jensen^{b,c}

^aDepartment of Obstetrics & Gynecology, University of Hawaii, Honolulu, HI 96826, USA

^bDepartment of Obstetrics & Gynecology, Oregon Health & Science University, Portland, OR 97239, USA

^cDepartment of Public Health & Preventive Medicine, Oregon Health & Science University, Portland, OR 97239, USA

^dDepartment of Biostatistics and Informatics, University of Colorado Denver, MS C245, Aurora, CO 80045, USA

Received 20 October 2011; accepted 2 November 2011

SANGRAMENTO IRREGULAR COM MÉTODOS HORMONAIS COMBINADOS: O QUE FAZER?

Qual a importância do aconselhamento da paciente usuária de contraceptivo hormonal?

- O sangramento de escape pode ocorrer em até 30% das mulheres que iniciam qualquer método hormonal e diminui para menos de 10% em torno do 3º mês de uso.
- Não há evidência de que o sangramento não programado esteja associado com diminuição da eficácia mesmo nas pilulas ultra-baixa dose, se em uso consistente.
- Cada mulher metaboliza os hormônios de forma diferente.

SANGRAMENTO IRREGULAR COM MÉTODOS HORMONAIS COMBINADOS: O QUE FAZER?

- **Diferentes formulações ou regimes de uso afetam o padrão do sangramento?**
 - Estudos randomizados tem mostrado que o sangramento é mais frequente em pílulas de baixa dose (15-20 mcg EE) do que nas composições com 30-35 mcg de EE.
 - Quanto maior a dose do estrogênio e a potência da progesterona, a incidência de sangramento diminui.
 - Padrão de sangramento irregular é similar tanto em pilulas monofásicas como bifásicas e em diferentes regimes.



ELSEVIER

PÍLULA CONTÍNUA x DIFERENTES DOSES DE PROGESTERONA

Contraception

Contraception 86 (2012) 22–27

Original research article

Unscheduled bleeding with continuous oral contraceptive pills: a comparison of progestin dose[☆]

A comparação entre regime estendido com 2 formulações de contraceptivos contendo 20mcg EE com diferentes dosagens de levonorgestrel **não mostrou diferença no padrão de sangramento.**

Background: Although the use of continuous oral contraceptive pills (OCPs) eliminates scheduled uterine bleeding, unscheduled bleeding is common. The objective of this study was to determine whether progestin dose influences bleeding with use of continuous OCPs.

Study Design: This was a secondary data analysis of two other studies of continuous OCPs. Women were eligible if they were switching from a cyclic hormonal contraceptive to a continuous OCP. Women took a 20-mcg ethinyl estradiol (EE)/100-mcg levonorgestrel (LNG) pill or a 20-mcg EE/90-mcg LNG pill for 112 days. The number of bleeding/spotting days was compared between groups using a *t* test. Sample size was adequate to detect a difference of 8 days of bleeding/spotting over the 112 day study period ($\beta=0.80$, $\alpha=0.05$).

Results: Sixty-six subjects were enrolled, 33 in each group. There were no differences in baseline characteristic, missed OCPs or side effects. There were no differences in the mean number of bleeding/spotting days in the first 84 days of the study (90 mcg LNG mean 20.8 (SE 3.6) days versus 100 mcg LNG 17.8 (SE 2.3) days, $p=.48$), nor was there a difference in the time to amenorrhea ($p=.35$).

Conclusion: Our results do not support the use of one LNG dose over another to decrease the amount of unscheduled bleeding women experience when initiating a continuous OCP.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Continuous oral contraceptive pills; Progestin; Bleeding; Contraceptive-induced amenorrhea



Original research article

Randomized comparison of bleeding patterns in women using a combined contraceptive vaginal ring or a low-dose combined oral contraceptive on a menstrually signaled regimen☆☆☆

Conclusion: Bleeding patterns with continuous use of the CVR and COC are similar and improve over 1 year of use.

The unpredictability, but short duration, of bleeding episodes should be stressed during counseling.

bleeding.

Study design: Women, 66 to each group, were randomized to continuous use of a CVR (15 mcg ethinyl estradiol/150 mcg etonogestrel) or a low-dose pill (20 mcg ethinyl estradiol/100 mcg levonorgestrel) for 360 days on a menstrually signaled regimen. Bleeding/spotting days, daily use of ring or pill, was recorded. Endpoint was the total number of bleeding/spotting days for each method over four 90-day reference periods (RP) plus the analysis of bleeding patterns using modified World Health Organization criteria.

Results: There was a reduction in the mean (\pm S.D.) number of bleeding/spotting days from RP1 (CVR 14.2 \pm 10; pill 16.6 \pm 10.9) to RP4 (CVR 8.8 \pm 9.6; pill 8.8 \pm 9.1). Fifteen percent of CVR and 4% COC users experienced amenorrhea or infrequent bleeding throughout the study. Amenorrhea increased over time (RP1 vs. RP4: CVR 10% vs. 21% and COC 2% vs. 30%). Compliance with the menstrually signaled regimen was poor. Ceasing hormones for 4 days stopped a bleeding episode within 5 days in the majority of episodes and many stopped spontaneously.

Conclusion: Bleeding patterns with continuous use of the CVR and COC are similar and improve over 1 year of use. The unpredictability, but short duration, of bleeding episodes should be stressed during counseling.

Implication: This information for clinicians and women about breakthrough bleeding patterns with use of a CVR or combined pill over 12 months using a menstrually signaled regimen will give women an indication of what to expect with continuous use.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Compliance; Frequent bleeding/spotting; Duration; Convenience

Original research article

Bleeding pattern and cycle control of a low-dose transdermal contraceptive patch compared with a combined oral contraceptive: a randomized study☆☆☆★

M. Mansa^{a,*}, D. Kroll^b, D. Luman^c, K. Dangert^a

Conclusion(s): Bleeding pattern and cycle control with the EE/GSD patch was comparable to an EE/LNG-containing COC. Implications statement:
The findings suggest that bleeding patterns with the EE/GSD patch are similar to an EE/LNG-containing COC

levonorgestrel (LNG).

Study design: In this phase III, randomized, controlled, double-blind, double-dummy, multicenter trial, healthy women aged 18–45 years (smokers aged 18–35 years) received either the EE/GSD patch and a placebo tablet ($n=171$), or a placebo patch and the COC ($n=175$) for seven 28-day cycles. Bleeding control was assessed in two 90-day reference periods.

Results: Mean number of bleeding/spotting days was comparable across treatment groups in both reference periods ($p>.05$). Mean number of bleeding/spotting episodes was also comparable in reference period 1; however, there were fewer bleeding/spotting episodes for COC in reference period 2 (3.4 versus 3.1; $p=.01$). Mean length of bleeding/spotting episodes was comparable across treatment groups for both reference periods ($p>.05$). Withdrawal bleeding occurred consistently in both groups over the entire treatment period, but its absence was more common in the COC group in cycles 4 and 6 of reference period 2 ($p<.01$). Intracyclic bleeding was comparable between groups.

Conclusion(s): Bleeding pattern and cycle control with the EE/GSD patch was comparable to an EE/LNG-containing COC.

Implications statement: The findings suggest that bleeding patterns with the EE/GSD patch are similar to an EE/LNG-containing COC, except for absence of withdrawal bleeding, which was less common in patch users. The EE/GSD patch may constitute an additional contraceptive option for women.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception (Review)

ANEL x ADESIVO

Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Sto



Authors' conclusions

Effectiveness **was not significantly different for the methods compared.**

The quality of the evidence for this review was considered low for the patch and moderate for the ring. The main reasons for downgrading were lack of information on the randomization sequence generation or allocation concealment, the outcome assessment methods, high losses to follow up, and exclusions after randomization.

SANGRAMENTO IRREGULAR COM MÉTODOS HORMONAIS COMBINADOS: O QUE FAZER?

- O endométrio das mulheres em uso de pilulas com progesterona apresenta angiogênese aberrante com alargamento anormal dos vasos e fragilidade das paredes vasculares, levando a hemorragia focal inflamatória.
- A causa mais frequente é a decidualização do endométrio e a atrofia causada pela progesterona.
- A progesterona regula a atividade da MMP aumentando a expressão da MMP₃ e MMP₉ endometrial associado ao uso de Mirena, Norplant e AMP trimestral.

SANGRAMENTO IRREGULAR COM MÉTODOS HORMONAIS COMBINADOS: O QUE FAZER?

Quais as estratégias para o manejo do sangramento?

Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives (Review)

Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gaffield ML, Gülmezoglu AM



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2013, Issue 10

<http://www.thecochranelibrary.com>

Usuárias de contraceptivos com progesterona (minipilulas, pilulas, implantes e AMP trimestral)

1. Estrogênio
2. Progesterona
3. COC
4. AINH
5. Antioxidantes
6. Antifibrinolíticos (ácido tranexâmico)
7. Antiprogestonas (mifepristone)
/Moduladores de receptores de progesterona
8. Moduladores seletivos de receptores de estrogênio (Tamoxifen)
9. Venotônicos
10. Inibidores de matriz das metaloproteinasas (Doxiciclina)

SANGRAMENTO IRREGULAR COM MÉTODOS HORMONAIS COMBINADOS: O QUE FAZER?

Quais as estratégias para o manejo do sangramento?

Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by

Usuárias de contraceptivos com
progesterona (minipílulas, pilulas

Authors' conclusions

Some women may benefit from the interventions described, particularly with cessation of current bleeding. Several regimens offer promise in regulating bleeding, but findings need to be reproduced in larger trials.

The results of this review **do not support routine clinical use of any of the regimens included in the trials**, particularly for long-term effect.)

mico)
ators
odulators
ptônicos)

10. Matrix metalloproteinase inhibitors
(Doxiciclina)

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2013, Issue 10

<http://www.thecochranelibrary.com>

- Nos primeiros 3 meses manter o método.
- Após 3 meses:
 - AINH 1 a 2 sem (Ibuprofeno, ác mefenâmico..) ou
 - Estrogênio 1 a 2 semanas ou até cessar o sangramento:
 - Estrogênio conjugado 0,625 a 1,25 mg/ dia
 - Estradiol 0,5 a 1 mg/ dia
 - Ausência de resposta → mudar a formulação da pilula:
 - Aumentar a dose do estrogênio e/ou
 - Trocar a progesterona.
- Sangramento com **regime estendido**: interromper por 3 a 4 dias e voltar ao esquema.

Composições progesterona isolada

- 1ª linha: AINH ou estrogênio isolado por 1 a 2 semanas.
- 2ª linha (se o sangramento persiste):
 - Pílulas de progesterona: mudar para COC
 - Injetável trimestral ou Implante:
 - Adicionar COC baixa dose (15-20 mcgEE) por 2 a 3 meses.
 - Remover o implante se persistir o sangramento.
 - Repetir o esquema hormonal se apresentar futuros episódios.

SANGRAMENTO IRREGULAR COM MÉTODOS HORMONAIS COMBINADOS: O QUE FAZER?

SITUAÇÃO CLÍNICA 1

- Paciente de 15 anos, com quadro de hipermenorragia, usando composição com **EE 30µg + Ac Ciproterona** há 2 meses e continuava sangrando. US pélvico endométrio de 4,9mm.
- Queria usar esquema estendido para não menstruar.
- Iniciado **EE 30µg + Gestodene**. Usou por 3 meses e continuava com sangramento abundante. Exames sangue normais.
- US pélvico: endometrio de 10mm.
- Prescrito esquema com **EE 30µg + Levonorgestrel** – inicialmente 3x por dia decrescendo até 1 comprimido por dia e continuou com EE 30µg + Levonorgestrel.
Refere diminuição do sangramento.

SANGRAMENTO IRREGULAR COM MÉTODOS HORMONAIS COMBINADOS: O QUE FAZER?

SITUAÇÃO CLÍNICA 2

- Paciente 13 anos, paraplégica queria esquema para não menstruar. Iniciou **adesivo transdérmico** esquema estendido. Apresentou sangramento intenso.
- Trocado para **EE 30µg + Gestodene**. Continuou com sangramento prolongado. Exames normais.
- Optou para usar adesivo novamente. Não parou o sangramento.
- Associado **ácido tranexâmico** → sem resultado.
- Associado **estradiol 1 mg + adesivo** → sem resultado.
- Trocado para **EE 20µg + Levonorgestrel** → sem resultado
- US pélvico: **endométrio de 9,6mm** (em uso de contraceptivo contínuo)
- Optado por **AMP trimestral** → **amenoréia** e atualmente em discussão sobre DMO e AMP trimestral.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Investir na orientação sobre os métodos hormonais e padrão de sangramento esperado com qualquer método escolhido.
- Afastar outras causas que possam contribuir ou causar o sangramento:
 - Esquecimento (causa mais comum)
 - Tabagismo (efeito antiestrogênico)
 - Dieta vegetariana/ vegana
 - Infecção por clamídia
 - Uso de medicamentos
 - Alterações endometriais
- Se o sangramento ocorre nos 3 primeiros meses reassegurar para a paciente que o efeito contraceptivo não está sendo afetado se ela estiver usando de modo correto.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Sangramento que persiste por mais de 3 meses deve ser investigado para afastar outras causas e avaliar endométrio.
- Medidas terapêuticas devem ser individualizadas:
 - Iniciar com uso de antiinflamatórios e/ou ácido tranexâmico.
 - Aumentar dose de estrogênio e manter progesterona
 - Mudar a composição hormonal.
- Manter um canal de comunicação com as pacientes para que se sintam seguras para tirar dúvidas evitando o abandono do método.



VII CONGRESSO CATARINENSE DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

II Congresso Catarinense de Perinatologia

25 a 27 de junho de 2015 | Expoville | Joinville | SC

Marta Rehme

martarehme@uol.com.br