

Management of abnormal uterine bleeding in etonogestrel – releasing contraceptive implant users

Abordagem da hemorragia uterina anômala nas utilizadoras do implante contraceptivo libertador de etonogestrel

Maria Angélica Nunes*
USF Bela Saúde

Abstract

The Etonogestrel (ENG) - releasing subcutaneous implant is a safe, highly effective, long-acting and reversible contraceptive that is becoming an increasingly popular choice worldwide. Like all progestogen continuous methods, it is associated to changes in the bleeding pattern, the most common adverse effect and the most frequent cause of discontinuation of the method. Interventions that prevent or treat the non-scheduled hemorrhage can lead to a higher acceptability and adhesion to this expensive long duration method.

Keywords: uterine hemorrhage; contraceptive agents.

O implante subcutâneo libertador de Etonogestrel (ENG) é um método contraceptivo extremamente eficaz, seguro, reversível e de longa duração, utilizado por cada vez mais mulheres em todo o mundo¹. Em Portugal, o implante atualmente comercializado é o Implanon NXT® (N.V. Organon, Oss, Holanda)². Trata-se de um bastonete flexível, radiopaco, com 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro, que contém 68 mg de ENG². O progestativo é libertado lentamente e o efeito contraceptivo prolonga-se por três anos². A taxa de libertação é de aproximadamente 60-70 µg/dia nas quinta e sexta semanas e diminui aproximadamente para 35-45 µg/dia no final do primeiro ano, para 30-40 µg/dia no final do segundo e para 25-30 µg/dia no final do terceiro².

A sua grande indicação é a necessidade de um método contraceptivo de grande eficácia quando, por qualquer razão, a contraceção oral ou a contraceção intrauterina não são desejáveis, como é, por exemplo, o caso das mulheres que não podem tomar estrogénios e das que não são capazes de tomar os contraceptivos orais com regularidade e recusam os dispositivos intrauterinos³.

A inserção e a remoção do implante são procedimentos simples, mas que devem ser executados por um profissional treinado para o efeito³. Se na unidade de

cuidados de saúde primários não houver um profissional treinado, a mulher que deseje a inserção do implante contraceptivo deve ser referenciada para a consulta de planeamento familiar do respetivo hospital de referência³. Antes da colocação do implante as mulheres devem ser corretamente informadas acerca dos efeitos colaterais do método, em particular das suas repercussões sobre o ciclo menstrual³. A aceitabilidade do método depende, em grande parte, da seleção cuidada das utilizadoras e da forma como a mulher foi esclarecida e está tranquila/segura sobre a inocuidade dessas intercorrências³.

O uso contínuo de um contraceptivo unicamente constituído por um progestativo pode alterar o padrão da hemorragia uterina⁴. A patogénese da hemorragia não programada nas mulheres que utilizam contraceção hormonal progestativa contínua não é claramente compreendida⁴. Pensa-se que o endométrio desenvolverá uma rede densa de pequenas veias e capilares superficiais, dilatados e de paredes finas⁴. A sua fragilidade é consequência de alterações na sua membrana basal e periócitos, assim como no estroma e glândulas endometriais que lhe servem de suporte estrutural⁴. Parecem também desempenhar algum papel as alterações na perfusão endometrial, na hemostase local, na atividade das metaloproteinases da matriz, nos processos pró e antioxidantes e nas células migratórias⁴. Talvez a queda

*Interna do Internato Complementar de Medicina Geral e Familiar

estrogénica inicial seguida de uma supressão ovárica incompleta possa também explicar a hemorragia irregular que pode surgir com o implante¹. Num estudo realizado em utilizadoras do implante libertador de ENG, aquelas com alterações do padrão hemorrágico estavam mais propensas a ter um diâmetro folicular aumentado e espessamento endometrial, sugestivos de supressão ovárica incompleta, com alteração associada dos níveis de Estradiol¹. Esta teoria é suportada pelo conhecimento de que os níveis séricos de ENG decrescem cerca de 50,0% durante os três anos de utilização do implante, com os níveis de Estradiol a aumentar de 241.7 pmol/L no primeiro ano para 313.9 pmol/L aos dois anos¹.

Num estudo português publicado em 2007 e realizado no Centro de Saúde de Queluz, em Portugal, foram referidas alterações do padrão da hemorragia uterina (incluindo amenorreia, aumento do número de dias de período menstrual, irregularidade menstrual, *spotting*, menorragia e/ou metrorragia) por 73,2% das mulheres que colocaram o implante de ENG⁵. Estas alterações foram os efeitos secundários mais frequentes, o que é concordante com o referido em estudos internacionais⁵. Dados referentes a novecentas e vinte e três mulheres estudadas em onze ensaios clínicos conduzidos em todo o mundo mostraram que os implantes libertadores de ENG estão associados a amenorreia em 22,2% dos casos, a hemorragia pouco frequente em 33,6%, e a hemorragia frequente em 6,7% e/ou hemorragia prolongada em 17,7%, entendendo-se por hemorragia frequente, mais que cinco episódios de *spotting*/metrorragia num período de referência de noventa dias, e por hemorragia prolongada, qualquer episódio ininterrupto de hemorragia uterina com duração superior a catorze dias também num período de referência de noventa dias⁶. Esse mesmo estudo mostrou uma taxa de descontinuação de cerca de 13,1% nos Estados Unidos da América, 13,6% na Europa e 5,1% no Sudeste Asiático, por motivos de irregularidades menstruais ou amenorreia. Os investigadores pensam que esta variação provavelmente se deve a fatores sociais e culturais⁶. Existem diversas razões que motivam a remoção do implante mas aproximadamente um terço das mulheres europeias refere que o que conduziu à descontinuação precoce do método foi a alteração do seu padrão hemorrágico⁷. No mesmo estudo português mencionado acima, a taxa de descontinuação do implante (efetiva e pretendida, ao longo dos três anos de validade do implante) foi de 39,0% e a taxa de remoção aos doze meses de utilização foi

15,0%⁵. A taxa de descontinuação do implante devido a alterações no padrão de hemorragia uterina (associadas ou não a outros efeitos adversos) foi 37,0%⁵. A alteração no padrão de hemorragia uterina que mais motivou a remoção do implante foi, neste estudo, a «amenorreia», enquanto que em estudos internacionais foram «hemorragias mais prolongadas e frequentes»⁵. A amenorreia foi, nesses estudos, considerada um distúrbio de hemorragia vaginal mais aceitável, principalmente após ter sido explicado à mulher a possibilidade da sua ocorrência e reforçada a elevada eficácia contraceptiva do implante, o que sugere que esta informação poderá não ter sido recebida da melhor forma pelas mulheres que entraram no estudo português⁵. Num outro estudo mais recente efetuado nos Estados Unidos da América, o intervalo médio de remoção do implante foi de 10,4 meses com uma taxa de descontinuação de 14,8%, tendo sido a amenorreia e o sangramento ocasional um motivo mais frequente que a hemorragia contínua ou prolongada⁸. No entanto, neste estudo também se observou a limitação do tamanho amostral reduzido e não estudou o aconselhamento na altura da inserção do implante.

Inicialmente, os estudos sugeriam que o padrão hemorrágico presente nas mulheres utilizadoras do implante libertador de ENG melhoraria com o tempo¹. No entanto, duas análises recentes concluíram que o padrão individual varia consideravelmente e que o padrão existente nos primeiros três meses de utilização é altamente preditivo do padrão futuro^{1,6,9}.

Intervenções que possam prevenir ou tratar a hemorragia não programada, podem conduzir a uma melhor aceitabilidade e a uma maior adesão ao implante subcutâneo⁴. Assim, após revisão da literatura atualmente disponível para a abordagem da hemorragia uterina anómala nas utilizadoras do implante libertador de ENG, apresentam-se de seguida algumas recomendações que podem ser aplicadas em Portugal pelos cuidados de saúde primários. Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica de trabalhos de investigação, artigos de revisão e normas de orientação clínica publicados desde janeiro de 2000 até outubro de 2011, nas línguas inglesa e portuguesa, nas bases de dados *Medline*, *UpToDate*, Índice de Revistas Médicas Portuguesas, *Cochrane*, *Trip Database*, *Science Direct* e *EBSCO*.

Apesar de não estar descrita nenhuma medida preventiva da hemorragia anómala com a utilização do implante subcutâneo libertador de ENG, alguns profissionais tentam prever o padrão hemorrágico das futuras utilizadoras deste método prescrevendo previa-

mente à sua inserção uma pílula oral progestativa, no entanto, não existem atualmente dados que suportem esta prática¹. É boa prática clínica, antes de iniciar qualquer método contraceptivo hormonal, explicar as possíveis alterações do padrão menstrual, tanto inicialmente como a longo prazo¹⁰. Uma revisão da *Cochrane* tentou avaliar a efetividade de técnicas de aconselhamento na adesão e continuação de métodos hormonais de contraceção¹¹. Apesar da escassa literatura encontrada, os autores concluíram que o aconselhamento parece ter um efeito limitado na continuação contraceptiva mas pode alterar os motivos pelos quais as mulheres interrompem a contraceção; um aconselhamento intensivo com múltiplos contactos pode ser necessário para aumentar a adesão e aceitabilidade do método contraceptivo¹¹.

Na avaliação de uma mulher utilizadora do implante subcutâneo com queixas de hemorragia uterina anómala (não grave), uma história clínica completa é essencial para a identificação de possíveis causas e para determinar se algum tipo de investigação é necessária. Em primeiro lugar, deve tentar saber-se há quanto tempo a mulher colocou o implante, como era o seu padrão hemorrágico anterior e como é o atual^{1,10}. Na história clínica é particularmente importante averiguar comorbilidades, se consome drogas, tabaco ou álcool (especificando estes hábitos), se faz medicação, se tem fatores de risco para infeções sexualmente transmissíveis (IST), se tem alguma sintomatologia associada e quando fez o último rastreio do cancro do cólo do útero^{1,10}.

Perante um episódio de hemorragia uterina anómala, deve ser excluída a hipótese de gravidez, realizada a citologia cervico-vaginal (se indicada), excluída IST (se suspeita), e descartar qualquer outra causa a partir da história clínica^{1,10}. Se o episódio surgir nos primeiros três-seis meses de colocação do implante, é necessário aconselhar a doente e providenciar uma consulta de seguimento^{1,10}. Se nesta consulta de seguimento a queixa persistir deve ser oferecido tratamento farmacológico. Se o episódio surgir após três-seis meses de colocação do implante e perante um exame ginecológico normal, deve oferecer-se imediatamente o tratamento farmacológico^{1,10}. Se a doente recusar o tratamento ou sempre que este não for eficaz, deve ser proposta a remoção do implante e sugerido outro método contraceptivo^{1,10}. Na bibliografia revista o teste de gravidez é apenas recomendado em situações de suspeita de gravidez na altura em que o implante foi inserido ou na possibilidade de interações farmacológi-

cas^{1,10}. Também o exame ginecológico não é recomendado por rotina na literatura revista, estando apenas indicado se for esse o desejo da mulher, se for necessário realizar a citologia cervico-vaginal, na situação de hemorragia persistente para além de pelo menos três-seis meses de utilização do implante, se há sintomatologia associada, se existem fatores de risco de IST, se a alteração hemorrágica ou um novo sintoma surgiu após três-seis meses de colocação do implante, e se o tratamento médico falhou^{1,10}. No entanto, a autora defende a realização sistemática de um exame ginecológico.

A autora encontrou apenas três ensaios clínicos¹²⁻¹⁴ publicados que estudaram diferentes opções terapêuticas para a hemorragia uterina anómala com o implante de ENG, daí a maior parte das recomendações serem extrapoladas de estudos referentes aos implantes com Levonogestrel (LNG)¹.

Uma revisão sistemática da *Cochrane* encontrou que o estrogénio, isolado ou associado a um progestativo na forma de um contraceptivo oral combinado, reduz o número de dias de hemorragia associada a um implante libertador de LNG quando comparado com *placebo*¹⁵. A administração do estrogénio isolado pode ser efetuada na dose de 2mg de Estradiol oral uma vez por dia durante sete dias ou 0,1mg diários por via transdérmica⁴. Quando associado a um progestativo, duas formulações foram estudadas (Etinilestradiol 50 mcg/LNG 250 mcg e Etinilestradiol 30 mcg/LNG 150 mcg) e ambas foram igualmente eficazes⁴. Na prática, a primeira escolha do clínico para controlar a hemorragia nas utilizadoras do implante libertador de ENG é a pílula oral combinada pois tem um custo baixo e comparativamente à suplementação isolada de estrogénios está mais acessível nos cuidados de saúde primários, tem menos efeitos laterais e é igualmente eficaz, sendo que a maior parte dos clínicos prescreve a dosagem de 30 mcg de Etinilestradiol, durante vinte e um dias seguidos de sete dias de pausa até três meses^{1,4,15}.

A utilização dos progestativos em altas doses tem sido frequente no controlo da hemorragia menstrual espontânea¹. Um pequeno estudo mostrou a redução do número de dias de hemorragia em utilizadoras do implante de LNG com a administração de LNG oral em baixa dose, mas as taxas de descontinuação e não utilização foram elevadas^{1,15}. Apesar da ausência de evidência, regimes com progestativos orais são muitas vezes prescritos nas utilizadoras do implante contraceptivo de ENG¹. Exemplos de esquemas que têm sido utilizados são Acetato de Medroxiprogesterona 10mg ou

Noretisterona 5mg duas vezes por dia durante vinte e um dias seguidos de sete dias de pausa, até três meses, ou a pílula progestativa de Desogestrel diariamente até três meses^{1,4}.

Um estudo reportou episódios mais curtos de hemorragia em mulheres com o implante libertador de LNG durante tratamento com Mifepristone (um modulador seletivo dos recetores da progesterona) 50mg em toma única mensal¹⁵. Um estudo piloto realizado posteriormente em utilizadoras do implante libertador de ENG não mostrou benefício no Mifepristone 25mg duas tomas no primeiro dia de hemorragia em relação ao *placebo*¹³. No entanto, estudos evidenciaram que os seguintes tratamentos eram mais eficazes que o *placebo* a interromper um episódio de hemorragia em mulheres utilizadoras do implante libertador de ENG: Mifepristone 25mg duas tomas no primeiro dia seguido de quatro dias de Etinilestradiol 20 mcg por dia^{13,14}; Mifepristone 25mg duas tomas no primeiro dia seguido de cinco dias de Doxiciclina 100mg por dia¹⁴.

A utilização dos Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINE) tem sido encorajada dada a hipótese do metabolismo do ácido araquidónico estar perturbado no endométrio destas mulheres, no entanto, os AINE mostraram uma eficácia muito variável nos estudos em utilizadoras dos implantes libertadores de LNG¹. Diferentes AINE foram estudados, mas sem um benefício claro e a decisão sobre que AINE utilizar, em que dose e por quanto tempo continua por ser estabelecido^{4,15}. Num ensaio clínico randomizado, o Ácido Mefenâmico na dose de 500mg três tomas por dia durante cinco dias mostrou ser mais eficaz na interrupção da hemorragia que o *placebo* nas mulheres utilizadoras do Implante libertador de ENG¹². Numa revisão da *Cochrane* sobre o controlo da hemorragia uterina de causa não patológica e não iatrogénica com AINE, foram revistos vários estudos randomizados controlados comparando AINE entre si, com *placebo* e com outros fármacos¹⁶. Também aqui a evidência da eficácia dos AINE foi limitada, sendo o mais frequentemente estudado o Ácido Mefenâmico. Um estudo recente randomizado e duplamente cego, envolvendo quarenta mulheres tailandesas, mostrou que a hemorragia irregular (definida como hemorragia ou *spotting* com oito ou mais dias de duração ou iniciando-se após catorze dias ou menos do episódio anterior) associada a um implante de LNG cessou completamente em 70,0% das participantes após tratamento de cinco dias com Celecoxib 200mg por dia quando comparadas com o ramo *placebo*¹⁷. Os inibidores da COX-2 têm sido

QUADRO I: OPÇÕES FARMACOLÓGICAS NO CONTROLO DA HEMORRAGIA UTERINA ANÓMALA COM A UTILIZAÇÃO DO IMPLANTE CONTRACETIVO SUBCUTÂNEO LIBERTADOR DE ENG

1ª opção:

Pílula oral combinada com 30 mcg de Etinilestradiol – 21 dias, com pausa de 7 dias, 1-3 meses

2ª opção:

Acetato de Medroxiprogesterona - 10mg, *per os*, 2x/dia, 21 dias com uma pausa de 7 dias, até 3 meses

ou

Noretisterona - 5mg, *per os*, 2x/dia, 21 dias com uma pausa de 7 dias, até 3 meses

3ª opção:

Pílula oral progestativa de Desogestrel – *per os*, diariamente, até 3 meses

4ª opção:

Ácido Mefenâmico - 500mg, *per os*, 2-3x/dia, 5 dias

ou

Ibuprofeno - 400mg, *per os*, 3x/dia 5 dias

ou

Celecoxib 200mg/dia, *per os*, 5 dias

5ª opção:

Estradiol - 2mg/dia, *per os*, 7 dias ou 0,1mg/dia, via transdérmica, 7 dias

6ª opção:

Doxiciclina - 100mg, *per os*, 1-2x/dia, 5 dias

apontados como os mais recomendados^{1,4}.

Um outro estudo demonstrou que a Doxiciclina (pelo seu efeito inibidor das metaloproteínases da matriz), na dose de 100mg duas vezes ao dia durante cinco dias, pode ser promissora nas mulheres que utilizam o implante libertador de ENG¹³.

Pequenos estudos adicionais mostraram ainda que a terapêutica com Tamoxifeno ou Ácido Tranexâmico pode ser eficaz em interromper a hemorragia nas utilizadoras do implante libertador de LNG¹.

À luz da evidência atualmente disponível, apresenta-se de seguida no Quadro I uma proposta de tratamentos farmacológicos possíveis em Portugal para o controlo da hemorragia uterina anómala no contexto da utilização do implante libertador de ENG.

Em conclusão, dado que o implante subcutâneo é um método contraceptivo cada vez mais procurado pe-

las mulheres e é dispendioso, é de extrema importância apostar na investigação do tratamento e profilaxia da hemorragia uterina anómala a ele associada. Uma melhor relação custo-eficácia estará dependente do controlo dos fatores que motivam a sua descontinuação precoce, nomeadamente, as hemorragias uterinas anómalas. Os estudos atualmente disponíveis com o implante libertador de ENG são escassos e estudaram poucas opções terapêuticas; para além disso possuem algumas limitações metodológicas, nomeadamente relativamente ao número de participantes e período de *follow-up*. É importante tentar perceber melhor os mecanismos responsáveis pelas alterações do padrão hemorrágico com o objetivo de encontrar regimes terapêuticos mais eficazes no controlo imediato da hemorragia uterina mas também a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mansour D, Bahamondes L, Critchley H, Darneyd P, Fraser IS. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception* 2011; 83: 202-210
- Implanon NXT®: Resumo das Características do Medicamento. Portugal: Organon Portuguesa, Lda., 2010
- Saúde Reprodutiva Planeamento Familiar. Lisboa: Direção Geral da Saúde, 2008
- Edelman A, Kaneshiro B, Ziemann M, Barss VA. Management of unscheduled bleeding in women using contraception. *UpToDate* 2011 maio. Disponível em www.uptodate.com (acedido em outubro 2011)
- Silva T. Adesão à contraceção por implante no Centro de Saúde de Queluz. *Rev Port Clin Geral* 2007; 23: 379-86
- 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
- Power J, French R, Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18; (3): CD001326
- Casey PM, Long ME, Marnach ML, Bury JE. Bleeding related to etonogestrel subdermal implant in a US population. *Contraception* 2011; 83: 426-430
- Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009; 9: 1646-53
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Unscheduled Bleeding in Women Using Hormonal Contraception. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare 2009. Disponível em www.fsrh.org (acedido em outubro 2011)
- Halpern V, Grimes DA, Lopez L, Gallo MF. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1): CD004317
- 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
- Weisberg E, Hickey M, Palmer D, O'Conner V, Salomonson 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: 295-302
- Weisberg E, Hickey M, Palmer D, O'Conner V, Salomonson LA, Findlay JK, et al. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum Repro* 2009; 24: 1852-61
- Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17; (4): CD003449
- Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17; (4): CD000400
- Buasang K, Taneepanichskul S. Efficacy of celecoxib on controlling irregular uterine bleeding secondary to Jadelle use. *J Med Assoc Thai*. 2009; 92: 301-7