

SÉRIE ORIENTAÇÕES  
E RECOMENDAÇÕES  
FEBRASGO

Nº 7 • 2017



## SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL





FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

## DIRETORIA DA FEBRASGO

2016 / 2019

**César Eduardo Fernandes**

*Presidente*

**Marcelo Burlá**

*Diretor Administrativo*

**Corintio Mariani Neto**

*Diretor Financeiro*

**Marcos Felipe Silva de Sá**

*Diretor Científico*

**Juvenal Barreto B. de Andrade**

*Diretor de Defesa e Valorização  
Profissional*

**Alex Bortotto Garcia**

*Vice-Presidente  
Região Centro-Oeste*

**Flavio Lucio Pontes Ibiapina**

*Vice-Presidente  
Região Nordeste*

**Hilka Flávia Barra do E. Santo**

*Vice-Presidente  
Região Norte*

**Aginaldo Lopes da Silva Filho**

*Vice-Presidente  
Região Sudeste*

**Maria Celeste Osório Wender**

*Vice-Presidente  
Região Sul*



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

## COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA GINECOLOGIA ENDÓCRINA

### **Presidente**

Cristina Laguna Benetti Pinto

### **Vice-Presidente**

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva

### **Secretário**

Gustavo Arantes Rosa Maciel

### **Membros**

Andrea Prestes Nácul

Bruno Ramalho de Carvalho

Daniela Angerame Yela

José Maria Soares Júnior

Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa

Sebastião Freitas de Medeiros

Técia Maria de Oliveira Maranhão

## **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Sangramento uterino anormal. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2017.

Série Orientações e Recomendações FEBRASGO. n. 7, 2017.

1.Hemorragia uterina 2.Menorragia 3.Progesterona  
4.Miomectomia uterina 5.Histerectomia 6.Embolização da artéria  
uterina 7.Contraceptivos orais combinados 8.Levanogestrel  
9.Antifibrinolíticos 10.Técnicas de ablação endometrial

ISSN 2525-6416

NLM WP110

# ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES DA FEBRASGO

## SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL

### Apresentação

O Sangramento Uterino Anormal (SUA), agudo ou crônico, é definido como o sangramento proveniente do corpo uterino, com anormalidade, seja na sua regularidade, no volume, na frequência ou duração, em mulheres que não estão grávidas.

Na prática clínica diária, esta queixa é frequente e estes casos são observados, seja no atendimento não especializado em Unidades Básicas de Saúde, ou em consultórios de GO e quando o sangramento é agudo e/ou intenso, as pacientes são vistas em Unidades de Pronto Atendimento ou nas Emergências Médicas.

O SUA é responsável por grande número das consultas ginecológicas e, felizmente, na maioria das vezes o sangramento é de pequena intensidade, sem comprometer o estado geral das pacientes. Entretanto, em algumas situações, essa condição pode ser debilitante, a ponto de haver indicação de procedimentos cirúrgicos como as histerectomias em alta porcentagem delas.

Em situações de cronicidade, esta perda de sanguínea excessiva pode, além dos problemas médicos, afetar a qualidade de vida, seja pela necessidade de mudança de hábitos (como as trocas frequentes de absorventes), ou porque pode estar associada a cólicas menstruais e a anemia ferropriva dela subsequente.

A abordagem das pacientes deve ser feita considerando a faixa etária, pois as causas principais de SUA variam quando se tratam de adolescentes, mulheres na vida reprodutiva ou no período climatérico. Para seu diagnóstico são necessários alguns recursos propedêuticos, visto que há a necessidade de se distinguir o SUA de origem estrutural (lesões anatômicas do útero) ou de causas não estruturais (também conhecidas como disfuncionais), pois as condutas terapêuticas são bastante diversas e o tratamento depende de um diagnóstico preciso.

Por estas razões este assunto tem merecido atenção especial dos ginecologistas. O tema SUA foi escolhido para um dos capítulos da Série Orientações e Recomendações FEBRASGO. Nesta revisão estão apresentados os dados mais atualizados sobre o SUA em todos os seus aspectos, especialmente no que diz respeito à propedêutica e tratamento. O texto foi elaborado com muito esmero pelos membros da Comissão Nacional Especializada – CNE – de Ginecologia Endócrina e nele os leitores vão encontrar o “Estado da Arte” sobre o assunto.



Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá  
Diretor Científico



Prof. Dr. César Eduardo Fernandes  
Presidente

## SUMÁRIO

<b>1. SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL.....</b>	<b>8</b>
<b>CRISTINA LAGUNA BENETTI-PINTO</b>	
<b>ANA CAROLINA JAPUR DE SÁ ROSA-E-SILVA</b>	
<b>DANIELA ANGERAME YELA</b>	
<b>JOSÉ MARIA SOARES JÚNIOR</b>	
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	10
INTRODUÇÃO.....	11
PROPEDÊUTICA NO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL.....	14
MÉTODOS.....	15
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS.....	32

## **SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL** **HEAVY MENSTRUAL BLEEDING**

**Cristina Laguna Benetti-Pinto<sup>1</sup>;**  
**Ana Carolina Japur de Sá Rosa-e-Silva<sup>2</sup>;**  
**Daniela Angerame Yela<sup>3</sup>;**  
**José Maria Soares Júnior<sup>4</sup>**

1. Professora Associada do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.
2. Professora Associada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
3. Doutora, Professora do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.
4. Professor Associado da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, SP, Brasil.



## RESUMO

O sangramento uterino anormal é uma afecção frequente que pode afetar negativamente aspectos físicos, emocionais, sexuais e profissionais, piorando a qualidade de vida das mulheres. Nos casos de sangramento intenso e agudo, as mulheres podem necessitar de tratamento de urgência, com reposição volumétrica e substâncias hemostáticas. Há situações que necessitam de tratamento prolongado e ainda situações em que o tratamento cirúrgico pode ser necessário. O objetivo deste capítulo é descrever as principais evidências sobre o tratamento das mulheres com sangramento uterino anormal, tanto na fase aguda como na crônica. A apresentação do tratamento foi baseada na classificação da FIGO (PALM-COEIN). As etiologias do PALM-COEIN são: Pólipo uterino (P), Adenomiose (A), Leiomiomia (L), lesões precursoras e Malignas do corpo uterino (M), Coagulopatias (C), distúrbios da Ovulação (O), disfunção Endometrial (E), Iatrogênicas (I) e Não classificadas nos itens anteriores (N). Os artigos foram selecionados conforme os graus de recomendação das plataformas Pubmed, Cochrane e Embase que tivessem como objetivo o tratamento do sangramento uterino anormal em mulheres. O tratamento tem como objetivo a redução do fluxo menstrual, reduzindo morbidade e melhorando a qualidade de vida. O tratamento na fase aguda visa estabilizar hemodinamicamente a paciente e estancar o sangramento excessivo, enquanto a terapia da fase crônica é baseada em corrigir a disfunção menstrual, conforme sua etiologia ou conforme a manifestação clínica. O tratamento pode ser cirúrgico ou medicamentoso, esse segundo baseado principalmente em fármacos hormonais, anti-inflamatórios ou antifibrinolíticos.

### Palavras-chave:

PALM-COEIN; Sangramento uterino anormal; Sangramento menstrual excessivo; Hemorragia uterina disfuncional; Menorragia

## ABSTRACT

*Heavy menstrual bleeding is a frequent condition in Gynecology. It may have impact on physical, emotional sexual and professional aspects of woman's, impairing her quality of life. In cases with acute and severe bleeding, women may need urgent treatment, with volumetric replacement and the prescription of hemostatic substances. In some specific cases, with more intense and prolonged bleeding, the surgical treatment may be necessary. The objective of this chapter is to describe the main evidence on the treatment of women with abnormal uterine bleeding, both acute and chronic. Didactically the treatment options were based on the current FIGO classification (PALM-COEIN). The etiologies of PALM-COEIN are: uterine polyp (P), adenomyosis (A), leiomyoma (L), precursor and malignant lesions of the uterine body (M), Coagulopathies (C), Ovulation Disorders, Endometrial dysfunction (E), iatrogenic (I) and not classified in the previous items (N). The articles were selected according to the recommendation grades of the Pubmed, Cochrane and Embase platforms, and those which the main objective was the reduction of uterine menstrual bleeding were included. Only studies written in English were included. All editorial or complete papers that were not consistent with abnormal uterine bleeding or studies in animal models were excluded. The main treatment objective is to reduce menstrual flow, reduce morbidity and improve quality of life. It is important to emphasize that the treatment of the acute phase aims to stabilize hemodynamically the patient and stop the excessive bleeding, while the treatment in the chronic phase is based on correcting menstrual dysfunction, according to its etiology and clinical manifestations. Treatment may be surgical or pharmacological, this last one based mainly in hormonal therapy, anti-inflammatory drugs and anti-fibrinolytics.*

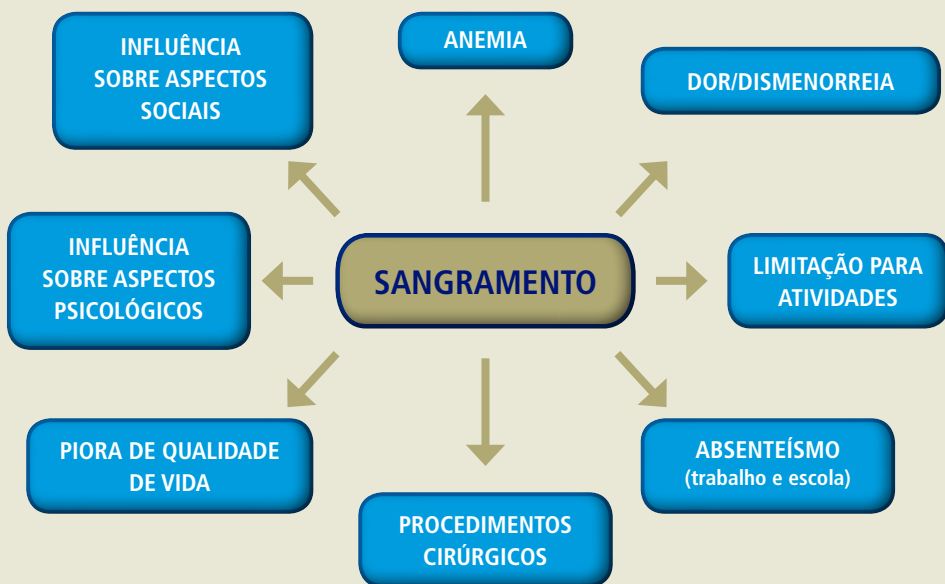
### **Keywords:**

*PALM-COEIN; Abnormal uterine bleeding; Heavy menstrual bleeding; Dysfunctional uterine bleeding; Menorrhagia*

## INTRODUÇÃO

Sangramento Uterino Anormal (SUA) é a denominação utilizada atualmente para nomear as alterações da menstruação decorrentes de aumento no volume, na duração ou na frequência. Termos como hemorragia uterina disfuncional ou menorragia estão abandonados. Tem grande importância pela sua frequência e por afetar negativamente aspectos físicos, emocionais, sexuais e profissionais, piorando a qualidade de vida das mulheres (Figura 1).<sup>(1)</sup> **(A)**

FIGURA 1. REPERCUSSÕES DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL SOBRE DIFERENTES ASPECTOS



Em 2011, um grupo de especialistas da FIGO propôs uma classificação para as desordens que causam o SUA, que facilitou seu entendimento, avaliação e tratamento, além de possibilitar comparações entre dados da literatura científica. Esse esquema é conhecido como PALM-COEIN, onde cada uma das letras denomina uma das etiologias do sangramento (Figura 2). O “sistema” PALM-COEIN é aplicável uma vez excluídas causas de sangramento relacionadas à gravidez<sup>(2)</sup>. **(D)**

Após a exclusão de gestação, a evolução inicial inclui história detalhada do sangramento e de antecedentes, com foco em fatores de risco para câncer de endométrio, coagulopatias, medicações em uso, doenças concomitantes, além de exame físico completo, com foco em sinais da síndrome dos ovários policísticos, resistência insulínica, doenças da tireoide, petéquias, equimoses, lesões da vagina ou colo do útero, além de tamanho do útero. Para investigação complementar, pode-se utilizar hemograma, dosagem de ferritina e ultrassonografia pélvica.

**FIGURA 2. CLASSIFICAÇÃO DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL DE ACORDO COM A FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FIGO)**

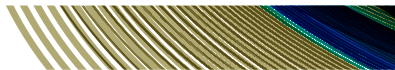


Em mulheres com baixo risco para câncer de endométrio, com ultrassonografia normal, excluídas causas estruturais, tais como pólipos, mioma, espessamento endometrial ou outras causas malignas (classificadas no sistema PALM), o tratamento instituído pode ser farmacológico, por meio do uso de medicamentos, ou cirúrgico. As lesões estruturais classificadas como PALM têm tratamento específico de acordo com o diagnóstico.

O objetivo do tratamento é a redução do fluxo menstrual, reduzindo morbidade e melhorando a qualidade de vida. O tratamento por meio de terapêutica farmacológica ou medicamentosa é considerado a primeira linha a ser seguida, sempre que possível. A efetividade e aderência a esta alternativa está fortemente ligada ao atendimento médico e à excelência da relação médico-paciente. Prover informações sobre os recursos terapêuticos, seu mecanismo de ação, benefícios, riscos, bem como informações dos resultados esperados e orientação quanto ao uso prolongado, pode ser crucial para a continuidade do tratamento.

Esta revisão abordará os recursos terapêuticos hormonais, não hormonais, além do tratamento cirúrgico utilizando o sistema proposto pela FIGO e que são da competência do ginecologista.

## PROPEDÊUTICA NO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL



No SUA, o diagnóstico etiológico direciona à terapêutica e está diretamente associado ao sucesso do tratamento. Apenas em situações de sangramento agudo e intenso é aceitável que o tratamento seja instituído, com o único objetivo de estancar a hemorragia e estabilizar a hemodinâmica da paciente, postergando a investigação para assim que o sangramento estiver controlado.

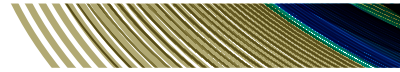
Na propedêutica clínica inicial, descartar lesões vaginais, do colo e uterinas. As duas primeiras podem ser diagnosticadas já no exame especular e merecem tratamento específico, que não será objeto deste capítulo.

O exame complementar que mais dados fornece para a condução dos casos de SUA é a ultrassonografia da região pélvica, com ótima sensibilidade (96%), porém baixa especificidade (13,8%) para lesões endometriais em geral<sup>(3)</sup>. **(B)** Nas lesões intracavitárias sem conclusão diagnóstica, indica-se histerossonografia ou histeroscopia, ambas com sensibilidade semelhante<sup>(4)</sup> **(B)**, porém essa última permite a realização de biópsia guiada da lesão.

A identificação das lesões benignas do endométrio melhora a precisão na indicação terapêutica, enquanto o diagnóstico diferencial das neoplasias endometriais, feito logo após a instalação do quadro clínico, interfere diretamente no prognóstico. São lesões mais frequentes após a menopausa. O diagnóstico definitivo é feito por meio de biópsia de lesão difusa ou focal, sendo que nessa última a biópsia guiada por histeroscopia tem maior sensibilidade (94,4%) e especificidade (99,6%) <sup>(5)</sup>. **(C)**

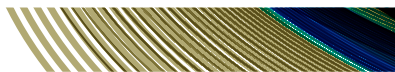
Esses exames são geralmente suficientes para o diagnóstico dos pólipos, miomas e lesões malignas ou pré-malignas. Já a adenomiose tem diagnóstico mais impreciso, com confirmação por estudo anatomopatológico após a histerectomia. Não obstante, a padronização de critérios diagnósticos tem avançado, tanto por ultrassonografia convencional como por ultrassonografia tridimensional e ressonância magnética. <sup>(6)</sup>. **(B)**

## MÉTODOS



Foi realizada uma revisão da literatura com base na pergunta estruturada PICOS: P (mulheres com sangramento uterino anormal), I (tratamento medicamentoso), C (tratamento cirúrgico), O (desfechos de controle do sangramento), S (revisões sistemáticas, metanálises e estudos clínicos randomizados). Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: Pubmed, Embase e Cochrane, utilizando os seguintes termos: *heavy menstrual bleeding OR menorrhagia OR abnormal menstrual bleeding AND medical treatment AND surgical treatment*, com seleção para revisões sistemáticas, metanálises, estudos controlados randomizados e revisões, selecionando artigos da língua inglesa.

Descrevemos os resultados encontrados utilizando alguns desses estudos, separados pelos desfechos: tratamento cirúrgico e tratamento medicamentoso ou farmacológico, de acordo com as etiologias classificadas no sistema PALM-COEIN, proposto pela FIGO.



Serão apresentados os tratamentos indicados para as diferentes etiologias do SUA, inicialmente para o SUA na presença de lesões estruturais (PALM), a seguir na ausência de lesões (COEIN). Após, serão apresentadas as evidências para a terapêutica do sangramento agudo.

### 1. TRATAMENTO DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL DE CAUSA ESTRUTURAL (PALM)

As alterações neoplásicas e pré-neoplásicas do endométrio têm grande importância como diagnóstico diferencial, porém têm conduta particularizada que não será abordada neste capítulo.

#### 1.1 Pólipo

Na presença de pólipo endometrial causando SUA, a polipectomia histeroscópica é uma opção eficaz e segura para diagnóstico e tratamento, com recuperação rápida e precoce retorno às atividades.

Pequenos pólipos (< 0,5 cm) podem ser removidos ambulatoriamente usando instrumentos mecânicos de 5-Fr (tesoura afiada e/ou pinças de agarrar), principalmente por razões de custo. Pólipos maiores (> 0,5 cm) podem ser removidos em bloco (pela ressecção da base da lesão de implantação com eletrodo monopolar ou bipolar) ou alternativamente, seccionado em fragmentos<sup>(7)</sup>. **(D)**

#### 1.2. Mioma

Cerca de 30% das pacientes com mioma uterino demandarão tratamento devido à presença de sintomas, incluindo SUA. Na presença de sintomas, pode-se proceder ao tratamento farmacológico, que tem como alternativas os mesmos medicamentos disponíveis para a redução do sangramento não estrutural (que serão abordados mais abaixo neste capítulo). Não havendo resposta ao tratamento clínico, deve-se considerar a abordagem cirúrgica, na qual a via e o tipo de abordagem dependerão do número, da localização, do tamanho do mioma e do desejo futuro de concepção<sup>(8)</sup>. **(B)**

Os miomas submucosos, mais frequentemente, são associados ao SUA. De acordo com a proporção de componente submucoso ou intramural, define-se a melhor abordagem cirúrgica. Nos casos em que a maior parte da lesão



encontra-se intracavitária, a exérese pode ser exclusivamente histeroscópica, enquanto que lesões com grande componente intramural devem ser assistidas por laparoscopia ou, na impossibilidade dessa, devem ser realizadas por via laparotômica.

Para os casos de miomectomia histeroscópica, alguns critérios podem aumentar a segurança e o sucesso da cirurgia, considerando tamanho do mioma, penetração na parede endometrial, largura da base e localização no útero<sup>(9)</sup> **(D)** (Tabela 1).

**TABELA 1. ESCORE PARA NORTEAR A CONDUTA PARA MIOECTOMIA**

	PENETRAÇÃO	TAMANHO	BASE	TERÇO	PAREDE LATERAL
0	0	= 2 cm	= 1/3	inferior	+ 1
1	= 50%	> 2 a 5 cm	> 1/3 a 2/3	médio	+ 1
2	> 50%	> 5 cm	> 2/3	superior	+ 1
Escore	+	+	+	+	=

ESCORE	GRUPO	CONDUTA SUGERIDA
0 a 4	I	Miomectomia histeroscópica com baixa complexidade
5 e 6	II	Miomectomia complexa, pensar em preparo com análogo do GnRH e/ou cirurgia em 2 tempos
7 a 9	III	Indicar outra técnica não histeroscópica

Fonte: Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R, Oliveira MA. *Submucous fibroids: a new presurgical classification (STEP-w)*. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(4):308-11<sup>(9)</sup>. **(D)**

Avanços instrumentais e nas técnicas cirúrgicas difundiram a miomectomia histeroscópica como o tratamento de eleição para miomas com componente submucoso, especialmente quando há desejo de preservar a fertilidade<sup>(10)</sup>. **(D)**

Pequenos miomas (< 2 cm) podem, na dependência das condições clínicas da paciente, ser removidos em um ambiente ambulatorial<sup>(11-12)</sup>. **(C, D)** Miomas maiores do que três centímetros apresentam risco aumentado de complicações operatórias e danos ao miométrio circundante. Nesses casos, uma alternativa é realizar a miomectomia em dois tempos cirúrgicos (miomas tipos 1-3 de acordo com a classificação da FIGO).<sup>(13)</sup>. **(D)**

Quando o SUA for causado por miomas intramurais, a miomectomia pode ser realizada por via laparoscópica ou laparotômica, dependendo da localização do mioma, da disponibilidade de materiais e também do treinamento do cirurgião.

Em miomas muito grandes, pode ser utilizado análogo de GnRH previamente a cirurgia para redução do volume do mioma. Recomenda-se análogo de GnRH por três meses e cirurgia antes do retorno da menstruação.<sup>(14)</sup> **(D)** Entretanto, a paciente deve ser alertada para a necessidade intraoperatória de conversão da cirurgia para histerectomia.

Na impossibilidade de realização de miomectomia ou quando não há desejo de preservar a fertilidade, a histerectomia está indicada no controle do SUA, motivado por mioma ou pólipos endometrial. Pode ser realizada por via vaginal, laparoscópica ou laparotômica.

Em alguns casos de miomas uterinos com desejo de preservação da fertilidade, e também em casos de adenomiose severa, uma nova técnica que pode ser empregada é a embolização das artérias uterinas (EAU), com cateterização das artérias nutrizantes dos miomas por cirurgião vascular habilitado e injetado Gelfoam® ou esferas de polipropileno, cessando o fluxo sanguíneo dos miomas ou do órgão, eliminando assim os miomas ou reduzindo-se a adenomiose<sup>(15)</sup>. **(C)**

Embora a EAU seja altamente eficaz para redução do sangramento e do tamanho do mioma, o risco de reabordagem é alto: 15%-20% após embolização bem-sucedida e até 50% nos casos de isquemia incompleta<sup>(16,17)</sup> **(C,D)**, além de preocupação com o impacto da EAU na reserva ovariana<sup>(18)</sup>. **(C)** Deve-se enfatizar que o desejo de gestação futura ainda é uma contraindicação relativa, pois não há estudos suficientes na literatura para garantir bons resultados, porém um estudo randomizado apresentou resultados favoráveis à EAU em relação à miomectomia, em termos de taxa de gestação, de parto e aborto<sup>(19)</sup>. **(A)**

### 1.3. Adenomiose

Frequentemente associada a sangramento e a dismenorreia, a adenomiose geralmente é tratada com histerectomia. Porém, estudos mostram que os sintomas podem ser controlados com terapias supressivas semelhantes às utilizadas para SUA sem alteração estrutural, tais como contraceptivos combinados, progestágenos, sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, em especial quando há desejo de manter a capacidade reprodutiva<sup>(20)</sup>. **(C)** Sendo assim, veja abaixo as terapias para sangramento de causa não estrutural e que poderiam se aplicar também para a adenomiose.

## 2. TRATAMENTO DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL DE CAUSA NÃO ESTRUTURAL (COEIN)

Estão incluídas aqui todas as causas de sangramento uterino em que não é possível identificar uma alteração estrutural ou anatômica. É o caso das coagulopatias, anovulações crônicas, disfunções endometriais, sangramento secundário ao uso de medicamentos ou outras drogas (iatrogênico), sejam hormonais ou não, além de um grupo de outras causas não classificadas. Nestes casos, a terapêutica tem por princípio atuar na estabilidade endometrial ou no controle dos fatores que levam à descamação e à cicatrização do endométrio. Na falha desse tratamento, as opções cirúrgicas disponíveis também serão apresentadas.

### 2.1 Tratamento farmacológico ou medicamentoso

O tratamento medicamentoso do SUA baseia-se na ação dos hormônios e de outros mediadores inflamatórios sobre o endométrio, além do controle hemostático do sangramento. As opções disponíveis são:

#### HORMONAL

- Estrogênio e progestagênio combinados
- Progestagênio oral cíclico ou contínuo
- Progestagênio injetável
- Sistema uterino liberador de levonorgestrel
- Outros

#### NÃO HORMONAL

- Anti-inflamatórios
- Antifibrinolíticos

#### 2.1.1. Tratamento hormonal

##### A. ESTROGÊNIO E PROGESTAGÊNIO COMBINADOS

Os contraceptivos combinados (CC) contendo estrogênio e progestagênio reduzem a perda sanguínea menstrual em 35% a 72%, sendo uma opção terapêutica para a maioria das causas de SUA sem alteração estrutural<sup>(21-23)</sup>.

**(D, A, A)** Geralmente os contraceptivos combinados monofásicos são usados em esquemas cíclicos, com pausas, mas podem também ser administrados continuamente, reduzindo também o número de episódios de menstruação. Estudos da literatura são mais frequentes com formulações contendo 30 mcg de etinilestradiol associado ao levonorgestrel, mas teoricamente várias formulações podem ser utilizadas.

Na literatura, há estudos com diferentes combinações, em diferentes regimes, por via oral ou anel vaginal, comprovando a redução do sangramento. Dada à diversidade de associações, a comparação entre elas é difícil de ser feita, porém estudos mostram que regimes monofásicos orais foram mais efetivos quando comparados com ácido mefenâmico, naproxeno ou danazol. Regimes contínuos também se mostraram superiores que o uso cíclico das formulações combinadas<sup>(21,24)</sup>. **(D, B)**

Recentemente, uma formulação contendo dienogeste associado ao valerato de estradiol mostrou redução do sangramento menstrual, tendo sua indicação para esta finalidade aprovada pelo FDA, nos EUA, em 2012. Em nosso país, a indicação para redução do fluxo menstrual consta em bula<sup>(25)</sup>. **(C)**

Uma limitação importante ao seu uso é o desejo reprodutivo imediato, uma vez que esses esquemas têm ação anovulatória. No tratamento do SUA, os contraceptivos combinados também são norteados pelos critérios de elegibilidade da OMS para métodos contraceptivos, respeitando-se as contraindicações para o uso de estrogênios, tais como hipertensão, enxaqueca com aura, tabagismo após os 35 anos, trombofilias, entre outros.

## **B. PROGESTAGÊNIO ISOLADO SISTÊMICO**

A progesterona é um hormônio produzido no organismo feminino durante a fase lútea do ciclo menstrual, responsável pela transformação secretória do endométrio. Quando a fecundação não ocorre e os níveis de estrogênio e progesterona caem, a menstruação ocorre. Há vários derivados sintéticos da progesterona no mercado. Embora sua denominação não seja padronizada no Brasil, usaremos o termo progestagênio.

Os progestagênios promovem a atrofia endometrial por vários mecanismos e têm ação anti-inflamatória, porém ainda há lacunas no conhecimento de como promovem redução do sangramento. Embora possam ser indicados para a maioria das mulheres, seu uso é particularmente relevante para as que apresentam contraindicação ou não toleram o uso de estrogênios. Há diferentes progestagênios, utilizados por diferentes vias e doses, sendo seu uso contínuo, cíclico, por via oral, injetável ou intrauterina. O principal limitante ao uso contínuo de progestagênio isolado são os sangramentos inesperados decorrentes da atrofia endometrial.

## B.1 Progestagênio oral cíclico ou contínuo

**USO CÍCLICO:** talvez o mais controverso dos tratamentos hormonais seja o uso cíclico dos progestagênios, e essa parece não ser a melhor opção terapêutica para o controle do sangramento uterino<sup>(26)</sup>. **(C)** Na literatura científica, há estudos mostrando aumento em 20% no sangramento menstrual com o uso cíclico (administração por via oral por sete a dez dias ao mês) de noretisterona<sup>(27)</sup>. **(B)** Uma extensa revisão da literatura concluiu que o sistema liberador de levonorgestrel, os contraceptivos combinados e os antifibrinolíticos são todos superiores ao uso de um progestagênio ciclicamente<sup>(28)</sup>. **(A)** Tais resultados mostram que provavelmente é melhor restringir essa indicação ao SUA causado por disfunção ovulatória, isto é, em mulheres anovulatórias que não queiram engravidar e não possam usar outras opções hormonais. Para essas pacientes haveria benefício com o uso de um progestagênio oral por 12 a 14 dias por mês, “mimetizando” a fase lútea do ciclo menstrual (Tabela 2).

A didrogesterona tem estrutura molecular semelhante à progesterona natural. O efeito de 10 mg de didrogesterona é comparável ao efeito de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona. Um estudo avaliando seu uso em mulheres com sangramento excessivo comparou o uso de 20 mg de didrogesterona oral a partir do 15º dia do ciclo menstrual por dez dias com o uso de progesterona micronizada vaginal na dose de 90 mg dos dias 17 a 27 do ciclo menstrual, mostrando que ambos os tratamentos foram semelhantes em reduzir o fluxo menstrual e em relação à presença de endométrio secretor ao final do uso. A satisfação com o tratamento e a presença de ciclos regulares após três meses também foram semelhantes entre os grupos<sup>(29)</sup>. **(A)**

**USO CONTÍNUO:** o uso contínuo do progestagênio oral tem se mostrado efetivo na redução do volume do sangramento, podendo bloquear os períodos de menstruação, promovendo amenorreia em um percentual de mulheres. Seu uso baseia-se na intenção de produzir atrofia endometrial, consequentemente reduzindo a ação estrogênica sobre a proliferação endometrial. Pode ser indicado tanto em mulheres anovulatórias como nas ovulatórias com sangramento de causa endometrial.

As formulações citadas na literatura são acetato de medroxiprogesterona oral (2,5 mg a 10 mg ao dia), noretisterona (2,5 mg e 5 mg ao dia), acetato de megestrol (40 e 320 mg ao dia), ou progesterona micronizada (200 mg e 400 mg ao dia), usadas do dia 5 ao 26 do ciclo ou continuamente.

A noretistenoa é bastante estudada, sendo prescrita na dose de 5 mg, 3 vezes ao dia, do dia 5 ao 26 do ciclo menstrual. Apresenta efeitos colaterais frequentes e relacionados à ação dos progestagênios, que podem limitar seu uso<sup>(30)</sup> **(A)**, tais como sangramentos irregulares, mastalgia, cefaleia, edema e acne.

## **B.2 Progestagênio injetável**

Não há evidências conclusivas do uso do progestagênio injetável de depósito (acetato de medroxiprogesterona 150 mg para uso IM a cada 3 meses) no SUA, porém, há estudos mostrando que pode promover amenorreia em até 24% das mulheres, sugerindo que seja uma boa opção para mulheres com sangramento aumentado. Os efeitos colaterais frequentemente levam à interrupção de sua utilização, principalmente por sangramentos irregulares, ganho de peso, cefaleia<sup>(31)</sup>. **(A)**

## **B.3 Implante subcutâneo de etonogestrel**

Não há estudos suficientes para apontar o uso do implante de etonogestrel no SUA.

## **B.4 Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG)**

A maioria dos estudos sobre o uso de progestagênio contínuo refere-se ao uso do SIU-LNG, com nível de evidência A na literatura. O SIU-LNG libera 20 mcg de levonorgestrel diariamente, resultando, por vários mecanismos, em atrofia endometrial, com redução do sangramento. É considerado mais efetivo para o controle do SUA do que os tratamentos orais.

Além da grande redução, de 71% a 96%, no volume de sangramento<sup>(32)</sup> **(A)** e consequente melhoria na qualidade de vida, parece ter melhor aceitação considerando o tratamento prolongado, com menos incidências de efeitos adversos<sup>(33)</sup>. **(A)** Este método não deve ser usado quando a cavidade uterina não é regular, devido ao risco aumentado de expulsão. O efeito adverso mais relatado é a ocorrência de sangramento inesperado, mais frequentemente nos primeiros meses de uso. Nessa situação, a utilização de ácido tranexâmico ou anti-inflamatórios pode trazer benefícios<sup>(34)</sup>. **(A)**

Na comparação entre o SIU-LNG e a ablação de endométrio, as taxas de satisfação e de melhora na qualidade de vida foram semelhantes, com menos efeitos colaterais e menor custo para o SIU-LNG. Em relação à histerectomia, mesmo considerando os sangramentos irregulares com o SIU-LNG,

a literatura mostra taxas de satisfação semelhantes para estes tratamentos<sup>(35)</sup>. **(A)**

Todos os tratamentos contendo progestagênio isolado podem ter como efeito adverso a presença de sangramento irregular, principalmente nos primeiros três meses de uso. Apesar de o objetivo inicial ser amenorreia, essa ocorre em apenas 10%-15% das usuárias de pílula oral de progestagênio isolado, 20% das usuárias de implantes subcutâneos de progestagênio isolado e mais frequentemente em usuárias de injetável trimestral (acetato de medroxiprogesterona) e de sistema intrauterino de levonorgestrel<sup>(36)</sup>. **(C)** Uma revisão sistemática feita por Abdel-Aleem e colaboradores (2013) confirmou a dificuldade no manejo desse tipo de sangramento e, após extensa avaliação da literatura atual, concluíram que não se pode recomendar terapêutica nenhuma com eficácia confirmada com base em evidência científica de alta qualidade<sup>(37)</sup>. **(C)** Nesta revisão, avaliou-se o emprego de estrogênio, progestagênio (associação ou aumento de dose), contraceptivos combinados, anti-inflamatórios não esteroidais, antioxidantes, antifibrinolíticos, moduladores dos receptores de progesterona (mifepristone), moduladores seletivos dos receptores de estrogênios (SERMS), agentes antiangiogênicos e inibidores da matriz de metaloproteínases (doxiciclina). Ao final concluiu-se que, em relação ao uso de placebo, houve redução no tempo de parada do sangramento com a associação de ácido tranexâmico, mifepristone combinado ao estrogênio e doxiciclina, mesmo assim, com evidência fraca baseada em três estudos pequenos<sup>(37)</sup>. **(C)**

### 2.1.2. Tratamento não hormonal

O tratamento não hormonal do SUA inclui o uso de antifibrinolíticos ou de anti-inflamatórios não hormonais. Está particularmente indicado para mulheres que não desejam usar hormônios ou que tenham contraindicação ao uso de hormônios, além de mulheres com desejo de gestação.

#### A. ANTIFIBRINOLÍTICOS

Estudos têm mostrado que mulheres com aumento do fluxo menstrual podem apresentar ativação do sistema fibrinolítico durante a menstruação, com aceleração da degradação do coágulo de fibrina, formado para conter o sangramento.

Medicações que atuem reduzindo a fibrinólise podem reduzir o sangramento. Nesta categoria, o ácido tranexâmico é um medicamento frequentemente indicado. Desde seu lançamento no mercado, foi prescrito para mulheres com hemofilia, von Willebrand, trombastenia de Glanzmann e SUA, com bons resultados. Porém, ainda há questionamentos quanto à dose e contraindicações.

O ácido tranexâmico é um antifibrinolítico com meia-vida curta, devendo ser usado 3 a 4 vezes ao dia, com dose recomendada variável de acordo com diferentes fontes da literatura<sup>(38)</sup>: **(D)**

- Swedish Medical Products Agency (MPA): 1 g a 1,5 g, 3 a 4 vezes ao dia, oralmente, por 3 a 4 dias (podendo ser aumentada quando o volume é muito acentuado para até 1 g, 6 vezes ao dia).
- European Medicines Agency (EMA): 1 g, 3 vezes ao dia por 4 dias (podendo ser aumentada, mas respeitando-se a dose máxima de 4 g por dia).
- U.S. Food and Drug Administration (FDA): 1,3 g, 3 vezes ao dia, por até 5 dias.

Todas estas recomendações indicam o uso durante os dias de sangramento mais volumoso. Os efeitos colaterais são poucos e relacionados a sintomas gastrointestinais. São contraindicações ao ácido tranexâmico a história de tromboembolismo ou insuficiência renal.

Pode-se esperar uma redução de até 50% no volume de sangramento<sup>(39-41)</sup>.  
**(C, B, A)**

## **B. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS (NSAID)**

Os NSAID exercem sua ação por meio da inibição da ciclooxigenase, que é a enzima que catalisa a transformação de ácido araquidônico para prostaglandina e tromboxane. Estudos comparando sangramento normal e aumentado têm demonstrado que o aumento da inflamação no endométrio está associado com aumento na perda de sangue durante a menstruação, servindo de base para a indicação dos NSAID no tratamento do SUA, que limitariam a produção de mediadores inflamatórios. Podem ser usados isoladamente ou como terapia adjuvante de um tratamento hormonal.



Talvez o NSAID mais estudado com esta finalidade seja o ácido mefenâmico, que proporciona redução de 25% a 50% no volume de sangramento. Deve ser usado durante a menstruação e apresenta o benefício da redução da dismenorreia. Os efeitos colaterais mais frequentes estão relacionados a efeitos gastrointestinais, devendo ser evitados em mulheres com história de úlcera<sup>(27,42)</sup>. **(B, C)**

Uma recente revisão de literatura<sup>(43)</sup> **(A)** mostrou que os anti-inflamatórios causam redução do fluxo menstrual quando comparados com placebo, mas o ácido tranexâmico e o SIU-LNG causam maior redução. Também foram comparados ao danazol, que reduz mais o sangramento, mas tem efeitos colaterais mais evidentes. A mesma revisão comparou o ácido mefenâmico ao naproxeno, sem diferença entre ambos.

Alguns autores sugerem que a redução do sangramento seja reavaliada após três meses de uso, porém cerca de 52% das mulheres ainda apresentarão sangramento acima do considerado normal (80 ml) apesar do uso do NSAID. Caso o controle seja adequado, o uso pode ser mantido.

### 2.1.3 Outras opções terapêuticas

Análogos do GnRH podem ser considerados antes de uma cirurgia, por exemplo em miomas, em especial para possibilitar a recuperação do organismo e a redução do volume. São utilizados quando outros métodos hormonais estão contraindicados, por período de tempo curto, até que as condições para uma cirurgia sejam adequadas. É preciso considerar seu custo e efeitos colaterais frequentes. As evidências para o uso de desmopressina em SUA são reduzidas e ainda inconclusivas para que seja recomendada<sup>(44)</sup>. **(B)**

## 2.2 Tratamento cirúrgico do SUA sem lesão estrutural

O tratamento cirúrgico no SUA sem causa estrutural é indicado quando há falha do tratamento clínico. Dentre as formas de tratamento cirúrgico, temos a ablação do endométrio e a histerectomia.

### A. ABLAÇÃO ENDOMETRIAL

O desenvolvimento das técnicas histeroscópicas de ablação de endométrio inaugurou a fase de tratamento conservador do SUA sem lesão estrutural, constituindo uma alternativa menos invasiva à histerectomia. O objetivo dessa técnica é promover a destruição do endométrio, com lesão da camada basal desse, o que impede sua regeneração.

Apresenta bons resultados quando o útero tem histerometria inferior a 10 cm. Podem ser empregadas várias técnicas para a destruição endometrial, todas com sucesso relativamente parecido, gerando melhora importante do sangramento e taxa de amenorreia, após um ano, em torno de 40% a 50%.

Há vários métodos de destruição endometrial (laser, vaporização, balão térmico, crioablação, microwave ablação, radiofrequência bipolar). Atualmente, a ablação de endométrio é classificada em primeira geração (via histeroscópica) ou de segunda geração (não histeroscópica), realizada com balões térmicos. Embora as técnicas mais recentes sejam mais fáceis de executar do que as técnicas tradicionais baseadas na histeroscopia, todas apresentam resultados semelhantes, entretanto, algumas requerem equipamentos especiais e treinamento específico, o que dificulta sua realização rotineira<sup>(45-48)</sup>. **(A, B, B, A)** Além disso, a ablação por via histeroscópica permite a realização de anatomopatológico com o material ressecado.

Tanto a ablação endometrial quanto a hysterectomia são procedimentos eficazes no tratamento do SUA, com taxas de satisfação altas. Embora a hysterectomia esteja associada a maior tempo cirúrgico, período de recuperação mais prolongado e maiores taxas de complicações pós-operatórias, oferece melhores resultados e mais definitivos para o tratamento do SUA, enquanto o custo da ablação endometrial é significativamente menor do que o da hysterectomia, mas a reabordagem cirúrgica é muitas vezes necessária, e, por isso, a diferença de custo se estreita ao longo do tempo<sup>(48)</sup>. **(A)**

## **B. HISTERECTOMIA**

Hysterectomia é um tratamento de exceção para o tratamento do SUA de causa não estrutural, possuindo alto índice de satisfação das pacientes por ser curativo. Na comparação com ablação de endométrio, estudos randomizados mostraram maiores índices de satisfação entre as mulheres submetidas à hysterectomia<sup>(49,50)</sup>. **(D, D)** A comparação da hysterectomia com o uso do SIU-LNG não mostrou diferença na taxa de satisfação. Entretanto, a análise do alto custo do tratamento cirúrgico, o tempo prolongado de afastamento das atividades diárias, o risco de infecção e as complicações cirúrgicas tornam a indicação desse método exclusiva para os casos em que todas as alternativas terapêuticas apresentaram falhas e para quando a paciente não desejar mais ter filhos<sup>(35,51-53)</sup>. **(A, C, A, C)** Em alguns casos de exceção, se a paciente não aceita o tratamento conservador ou tem contraindicação aos outros tratamentos disponíveis, ela pode decidir junto com o médico pela hysterectomia<sup>(54)</sup>. **(D)**

## 2. TRATAMENTO DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL AGUDO

Quando há perda sanguínea aguda e acentuada, com paciente anêmica e hipovolêmica, o primeiro passo é o restabelecimento do equilíbrio hemodinâmico, com o emprego de soluções cristalóide e colóide. Em alguns casos, pode haver a necessidade de transfusão sanguínea. Ao mesmo tempo, é fundamental estancar o sangramento. Na literatura há diferentes esquemas com essa indicação. As medicações abaixo devem ser consideradas:

- Estrogênio endovenoso
- Contraceptivo oral combinado monofásico em multidoses
- Progestagênio oral em multidoses
- Ácido tranexâmico

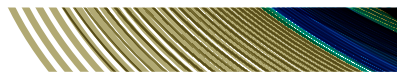
O uso de altas doses de estrogênio endovenoso causa rápido crescimento do endométrio, estimula a contração das artérias uterinas e promove a agregação plaquetária e a coagulação. Estudo da literatura mostrou que 72% das mulheres tratadas com estrogênio conjugado endovenoso (ECE) apresentaram controle do sangramento<sup>(55)</sup>. **(A)** Sugere-se o uso de 25 mg de ECE endovenoso a cada 4 a 6 horas por 24 horas, seguido por uso de estrogênio combinado a progestagênio ou por uso de progestagênio isolado após o controle inicial do sangramento. Infelizmente, atualmente não dispomos de estrogênio para uso endovenoso em nosso país. Assim, lançamos mão das outras opções hormonais, como exposto a seguir.

Teoricamente, todos os contraceptivos orais combinados podem ser usados para tratar a forma aguda de SUA, porém o número de evidências na literatura é relativamente restrito. Um estudo avaliou o uso de etinilestradiol 35 mcg associado a noretisterona 1 mg de forma monofásica, na dose de 1 comprimido 3 vezes ao dia por uma semana, seguido por um comprimido ao dia por mais três semanas, com controle de sangramento em 88% das mulheres<sup>(56)</sup>. **(A)** Outra opção terapêutica em mulheres com SUA agudo é a utilização de múltiplas doses de progestagênio, especialmente indicados nos casos de contraindicação ao uso de estrogênios. Pode ser utilizado acetato de medroxiprogesterona 20 mg, 3 vezes ao dia por uma semana, seguido de uma dose diária por três semanas<sup>(56)</sup>. **(A)** A utilização de doses hormonais altas pode trazer efeitos colaterais, como náuseas e vômitos.

Após o controle do sangramento e manutenção da terapêutica em doses menores por tempo semelhante a um ciclo menstrual, discutir a necessidade de manter o controle do ciclo com medicação por três meses consecutivos e proceder com a investigação etiológica.

Outras opções sugeridas na literatura são o uso de GnRH agonista associado a inibidor de aromatase ou antagonista do GnRH (para prevenir estímulo inicial pela liberação de estrogênio). Também pode ser considerado o tamponamento intrauterino utilizando sonda Foley com balão insuflado com 3 mL a 10 mL. O uso de substâncias antifibrinolíticas, como o ácido tranexâmico, pode auxiliar muito no controle do sangramento volumoso, geralmente usado de forma adjuvante, associado às outras alternativas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS



- A FIGO recomenda que a classificação das etiologias dos sangramentos uterinos anormais seja baseada no “sistema” PALM-COEIN, que abrange causas estruturais e não estruturais de sangramento de origem uterina, excluídas as causas gestacionais.
- Na presença de sangramento agudo com comprometimento do estado geral da paciente, deve-se priorizar a estabilização hemodinâmica da paciente, seguida do início imediato do tratamento, seja ele clínico ou cirúrgico, ainda que a causa do sangramento não esteja completamente estabelecida, descartando-se apenas lesões vaginais e de colo uterino e gestação.
- Em casos de sangramento uterino anormal sem repercussão sistêmica, a identificação da causa do sangramento é imprescindível antes de iniciar o tratamento. Considerando-se os principais diagnósticos desta manifestação clínica, deve-se descartar a presença de lesões vaginais e de colo, por meio do exame físico e excluir-se a presença de gestação. Em seguida, a avaliação da cavidade uterina por exames de imagem deve ser realizada para identificar a presença de lesões orgânicas na cavidade endometrial.
- Na presença de lesões endometriais, tais como pólipos endometriais e miomas submucosos, o tratamento cirúrgico pode ser indicado. A adenomiose só encontra tratamento definitivo na histerectomia, porém não é infrequente o controle dos sintomas por tratamento clínico medicamentoso.
- Em casos de miomas intramurais, na vigência de sangramento uterino aumentado, a primeira opção terapêutica é farmacológica, podendo em alguns casos haver melhora do quadro de sangramento, evitando-se submeter a paciente a procedimento cirúrgico desnecessário. Não havendo resposta ao tratamento clínico, deve ser indicado o tratamento cirúrgico; a via de acesso e o tipo de cirurgia dependerão do número, da localização e do tamanho do mioma, além do desejo de concepção da paciente.
- Na presença de sangramento uterino anormal de causa não estrutural, o tratamento clínico deve ser sempre a primeira opção. As principais opções terapêuticas possíveis estão descritas na Tabela 2.

- Nos sangramentos de causa não estrutural, não havendo resposta ao tratamento clínico, há também opções terapêuticas cirúrgicas, tais como ablação endometrial (por balão térmico ou histeroscopia) ou mesmo a histerectomia.
- As várias opções terapêuticas disponíveis no tratamento do SUA devem ser usadas de forma racional para permitir seu controle, reservando os procedimentos cirúrgicos para as situações específicas, evitando procedimentos cirúrgicos desnecessários.

**TABELA 2. OPÇÕES FARMACOLÓGICAS NO TRATAMENTO DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL AGUDO E CRÔNICO**

MEDICAÇÃO	REGIME	EFICÁCIA
Contraceptivos orais combinados	<p><b>Sangramento agudo</b> Contraceptivos com etinilestradiol 30 mcg ou 35 mcg 1 compr./dia 8/8 horas por 7 dias, seguido de 1 compr./dia por 3 semanas.</p> <p><b>Sangramento crônico</b> contraceptivos orais combinados, combinados transdérmicos ou anel vaginal combinado – todos com posologia de bula.</p>	Alta
Progestagênio Oral	<p><b>Sangramento agudo</b> Acetato de medroxiprogesterona 20 mg de 8/8 horas por 7 dias.</p> <p><b>Sangramento crônico</b> Acetato de medroxiprogesterona oral (2,5 mg -10 mg) ou acetato de noretisterona (2,5 mg -5 mg) ou acetato de megestrol (40 mg - 320 mg) com posologia de bula ou progesterona micronizada (200 mg - 400 mg), didrogesterona (10 mg). Sem disfunção ovulatória: 1 compr./dia do D5 ao D26 do ciclo ou contínuo. Com disfunção ovulatória: adequar dose/dia, uso por duas semanas a cada quatro semanas.</p>	Alta
Sistema intra-uterino de levonorgestrel	<p><b>Sangramento crônico</b> Colocação do SIU-LNG a cada cinco anos, com liberação de 20 mcg/dia.</p>	Alta
Acetato de medroxiprogesterona de depósito	<p><b>Sangramento crônico</b> 150 mg intramuscular injetados a cada 12 semanas.</p>	Baixa/ Moderado
Análogo de GnRH	<p><b>Sangramento crônico</b> Acetato de leuprolida (3,75 mg mensal ou 11,25 mg trimestrais) intramuscular OU goserelina (3,6 mg mensal ou 10,8 mg trimestral) ou subcutâneo.</p>	Alta
Anti-inflamatório não esteroidal	<p><b>Sangramento crônico</b> Ibuprofeno 600 mg a 800mg de 8/8 horas OU ácido mefenâmico 500 mg de 8/8 horas.</p>	Moderado
Ácido tranexâmico	<p><b>Sangramento crônico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Swedish Medical Products Agency (MPA): 1g - 1,5 g, 3 a 4 vezes ao dia, oralmente, por 3 a 4 dias (podendo ser aumentada para até 1 g, 6 vezes ao dia).</li> <li>• European Medicines Agency (EMA): 1 g, 3 vezes ao dia por 4 dias (podendo ser aumentada, mas respeitando-se a dose máxima de 4 g por dia).</li> <li>• U.S. Food and Drug Administration (FDA): 1,3 g, 3 vezes ao dia, por até 5 dias.</li> </ul> <p><b>OU</b> 10 mg/kg via intravenosa (com dose máxima de 600 mg/dose, de 8/8 horas por 5 dias (em casos de sangramento sem lesão estrutural).</p>	Alta

Fonte: Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(1):31-44.<sup>[65]</sup>; Karakus S, Kiran G, Ciralik H. Efficacy of micronised vaginal progesterone versus oral dydrogesterone in the treatment of irregular dysfunctional uterine bleeding: A pilot randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49(6):685-8.<sup>[23]</sup>; 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.<sup>[57]</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health*. 2007; 10(3):183-94.
2. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*. 2011; 95(7):2204-8.
3. Babacan A, Gun I, Kizilaslan C, Ozden O, Muhcu M, Mungen E, Atay V. Comparison of transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathologies. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(3):764-9.
4. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003; 82(6):493-504.
5. Ribeiro CT, Rosa-E-Silva JC, Silva-de-Sá MF, Rosa-E-Silva AC, Poli Neto OB, Candido dos Reis FJ, et al. Hysteroscopy as a standard procedure for assessing endometrial lesions among postmenopausal women. *Sao Paulo Med J*. 2007; 125(6):338-42.
6. Abbott JA. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-A)-pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Sep 30. pii: S1521-6934(16)30083-9.
7. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Guida M, Perino A, Nappi C. Hysteroscopy and treatment of uterine polyps. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29(7):908-19.
8. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(6):665-86.
9. Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R, Oiveira MA. Submucous fibroids: a new presurgical classification (STEP-w). *J Minim Invasive Gynecol*. 2005; 12(4):308-11.
10. Emanuel MH. hysteroscopy and the treatment of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29(7):920-9.
11. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Di Venere R, Masciopinto V, Pansini V, et al. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004; 11(1):59-61.



- 12.** Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N; Special Contributors, Vilos AG, Murji A, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015; 37(2):157-81.
- 13.** Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113(1):3-13.
- 14.** Moghissi KS. A clinician's guide to the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women. *Medscape Womens Health.* 2000;5(1):5.
- 15.** Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, et al. Arterial embolization to treat uterine myomata. *Lancet.* 1995; 346(8976):671-2.
- 16.** Mara M, Kubinova K. Embolization of uterine fibroids from the point of view of the gynecologist: pros and cons. *Int J Womens Health.* 2014; 6:623-9.
- 17.** Spies JB. Current role of uterine artery embolization in the management of uterine fibroids. *Clin Obstet Gynecol.* 2016; 59(1):93-102.
- 18.** Kaump GR, Spies JB. The impact of uterine artery embolization on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol.* 2013; 24(4):459-67.
- 19.** Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008; 31(1):73-85.
- 20.** Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32(9):696-700.
- 21.** Fraser IS, Kovacs GT. The efficacy of non-contraceptive uses for hormonal contraceptives. *Med J Aust.* 2003; 178(12):621-3.
- 22.** Uhm S, Perriera L. Hormonal contraception as treatment for heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Clin Obstet Gynecol.* 2014; 57(4):694-717.
- 23.** Iyer V, Farquhar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD000154.
- 24.** Kaunitz AM, Portman DJ, Hait H, Reape KZ. Adding low-dose estrogen to the hormone-free interval: impact on bleeding patterns in users of a 91-day extended regimen oral contraceptive. *Contraception.* 2009; 79(5):350-5.

- 25.** Braunstein JB, Hausfeld J, London A. Economics of reducing menstruation with trimonthly-cycle oral contraceptive therapy: comparison with standard-cycle regimens. *Obstet Gynecol.* 2003; 102(4):699-708.
- 26.** Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(1):31-44.
- 27.** Cameron IT, Haining R, Lumsden MA, Thomas VR, Smith SK. The effects of mefenamic acid and norethisterone on measured menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1990; 76(1):85-8.
- 28.** Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL 2nd, Casiano E, Siddiqui NY, Harvie HS, et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding. A systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(3):632-43.
- 29.** Karakus S, Kiran G, Ciralik H. Efficacy of micronised vaginal progesterone versus oral dydrogesterone in the treatment of irregular dysfunctional uterine bleeding: A pilot randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49(6):685-8.
- 30.** Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12; (9):CD001895.
- 31.** Multinational comparative clinical trial of long-acting injectable contraceptives: norethisterone enanthate given in two dosage regimens and depot-medroxyprogesterone acetate. Final report. *Contraception.* 1983;28(1):1–20.
- 32.** Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *BJOG.* 2001; 108(1):74-86.
- 33.** Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 30; (4):CD002126.
- 34.** Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception.* 1994; 49(1):56-72.
- 35.** Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 29; (1):CD003855.
- 36.** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Management of unscheduled bleeding in

women using hormonal contraception London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2009. [Internet]. [cited 2017 Feb 2]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/unscheduledbleeding23092009.pdf>

**37.** 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 Oct 21; (10):CD003449.

**38.** Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid – an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res.* 2015; 135(2):231-42.

**39.** Andersch B, Milsom I, Rybo G. An objective evaluation of flurbiprofen and tranexamic acid in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 1988; 67(7):645-8.

**40.** Gleeson NC, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J. The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994; 73(3):274-7.

**41.** 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.

**42.** Maybin JA, Critchley HO. Medical management of heavy menstrual Bleeding. *Womens Health (Lond).* 2016; 12(1):27-34.

**43.** Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31; (1):CD000400.

**44.** Ray S, Ray A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 10; 11:CD010338.

**45.** Fergusson RJ, Lethaby A, Shepperd S, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 29;(11):CD000329

**46.** Gupta B, Mittal S, Misra R, Deka D, Dadhwal V. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 95(3):261-6.

**47.** Vilos GA, Fortin CA, Sanders B, Pendley I, Stabinsky SA. Clinical trial of the uterine thermal balloon for treatment of menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc. J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1997; 4(5):559-65.

- 48.** Lethaby A, Penninx J, Hickey M, Garry R, Marjoribanks J. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 30; (8):CD001501.
- 49.** Moore AA. Heavy menstrual bleeding. *Adv NPs PAs*. 2013; 4(1):21-3.
- 50.** Livingstone M, Fraser IS. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update*. 2002; 8(1):60-7.
- 51.** Clegg JP, Guest JF, Hurskainen R. Cost-utility of levonorgestrel intrauterine system compared with hysterectomy and second generation endometrial ablative techniques in managing patients with menorrhagia in the UK. *Cur Med Res Opin*. 2007; 23(7):1637-48.
- 52.** Bhattacharya S, Middleton LJ, Tsourapas A, Lee AJ, Champaneria R, Daniels JP, Roberts T, Hilken NH, Barton P, Gray R, Khan KS, Chien P, O'Donovan P, Cooper KG; International Heavy Menstrual Bleeding Individual Patient Data Meta-analysis Collaborative Group., Abbott J, Barrington J, Bhattacharya S, Bongers MY, Brun JL, Busfield R, Clark TJ, Cooper J, Cooper KG, Corson SL, Dickersin K, Dwyer N, Gannon M, Hawe J, Hurskainen R, Meyer WR, O'Connor H, Pinion S, Sambrook AM, Tam WH, van Zon-Rabelink IA, Zupi E. Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena® for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2011; 15(19):iii-xvi, 1-252. Review.
- 53.** Unger JB, Meeks GR. Hysterectomy after endometrial ablation. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175(6):1432-6; discussion 1436-7.
- 54.** Mayor S. NICE says hysterectomy must be last option for heavy menstrual bleeding. *BMJ*. 2007; 334(7586):175.
- 55.** DeVore GR, Owens O, Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding—a double-blind randomized controlled study. *Obstet Gynecol*. 1982; 59(3):285-91.
- 56.** Munro MG, Mainor N, Basu R, Brisinger M, Barreda L. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006; 108(4):924-9.
- 57.** 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.



**DUPHASTON® (didrogesterona) - MS. 1.0553.0347. VIA ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES:** indicado para o tratamento da: Deficiência de Progesterona tais como: dismenorria; endometriose; amenorria secundária; ciclos irregulares; sangramento uterino disfuncional, síndrome pré-menstrual; tratamento de aborto habitual ou ameaça de aborto; infertilidade devido a insuficiência lútea. **Terapia de Reposição Hormonal (TRH):** Para contrabalançar os efeitos do estrogênio isolado sobre o endométrio durante a TRH.

**CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; Neoplasia suspeita ou diagnosticada dependente de progestagênio (ex: meningioma); Sangramento vaginal não diagnosticado; Nos casos em que é contraindicado o uso de estrogênio mesmo que em combinação com a didrogesterona. **Este medicamento é contraindicado para uso por homens.**

**POSOLOGIA:** As doses, esquema de tratamento e duração do tratamento devem ser adaptados conforme a severidade da disfunção e a resposta clínica. Modo de usar: Tomar os comprimidos de **DUPHASTON®** com água; pode ser administrado com ou sem alimentos; Caso a paciente tenha que tomar mais de 1 comprimido, distribuí-lo uniformemente ao longo do dia. **Terapia de Reposição Hormonal:** Em combinação com terapia estrogênica contínua, um comprimido de 10 mg de **DUPHASTON®** diariamente durante 14 dias consecutivos por ciclo de 28 dias; Em combinação com terapia estrogênica cíclica, um comprimido de 10 mg de **DUPHASTON®** diariamente durante os últimos 12 - 14 dias da terapia estrogênica. Se as biópsias endometriais ou ultrassom revelarem resposta inadequada à progesterona, deverão ser prescritos 20 mg de **DUPHASTON®**. **Dismenorria:** 10 mg duas vezes ao dia, do 5º ao 25º dia do ciclo. **Endometriose:** 10 mg duas a três vezes ao dia, do 5º ao 25º dia do ciclo ou continuamente. **Amenorria secundária:** Um estrogênio uma vez ao dia, do 1º ao 25º dia do ciclo, junto com 10 mg de **DUPHASTON®** duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo. **Ciclos irregulares:** 10 mg duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo. **Sangramento disfuncional (para deter o sangramento):** 10 mg duas vezes ao dia por 5 a 7 dias. **Sangramento disfuncional (para prevenir o sangramento):** 10 mg duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo. **Síndrome pré-menstrual:** 10 mg duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo. **Ameaça de aborto:** 40 mg de uma só vez, e então 10 mg a cada 8 horas até que os sintomas regredam. **Aborto habitual:** 10 mg duas vezes ao dia até a 20ª semana de gravidez. **Infertilidade por deficiência lútea:** 10 mg ao dia, do 14º ao 25º dia do ciclo. O tratamento deverá ser mantido por pelo menos 6 ciclos consecutivos. É recomendável continuar esse tratamento durante os primeiros meses de qualquer gravidez usando as doses indicadas para o aborto habitual. Não há evidências relevantes para o uso de didrogesterona antes do início da menstruação. A sua segurança e eficácia em adolescentes entre 12-18 anos de idade não foi estabelecida. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Antes de iniciar o tratamento com **DUPHASTON®** para sangramento anormal, a etiologia do sangramento deve ser esclarecida. Condições que necessitam acompanhamento médico: Porfiria; Depressão; Valores da função hepática anormais causados por doença hepática aguda ou crônica. Outras condições: **DUPHASTON®** contém lactose monodratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose, deficiência de Lapp de lactase ou má-absorção de glicose-galactose não devem tomar esse medicamento. As seguintes advertências e precauções aplicam-se quando se usa a didrogesterona em combinação com estrogênios para TRH: Veja também as "Advertências e Precauções" na bula do produto com estrogênio. Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a TRH deve ser iniciada somente para sintomas que afetarem adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos anualmente, e a TRH deve ser continuada apenas se o benefício exceder o risco. **Come médico / Acompanhamento:** Antes de iniciar a TRH ou quando seu uso é retomado após uma interrupção, deve-se realizar um histórico médico completo (incluindo histórico da família). Exame físico (incluindo exame ginecológico e de mamas) deve ser realizado conforme histórico, contraindicações e advertências para uso. Durante o tratamento são recomendados exames periódicos, cuja frequência e natureza são adaptadas individualmente. As mulheres devem ser informadas sobre quais alterações nas mamas devem ser relatadas para o seu médico. Exames apropriados de imagem, incluindo mamografia, devem ser realizados de acordo com as práticas atualmente aceitas, e modificadas para as necessidades médicas individuais de cada mulher. **PARA MAIORES INFORMAÇÕES CONSULTE A BULA DO PROFISSIONAL DISPONÍVEL NO SITE DA ANVISA SOBRE AS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES RELACIONADAS A:** Hiperplasia endometrial e carcinoma, Câncer de mama, Câncer de ovário, Tromboembolismo venoso (TEV), Doença arterial coronariana (DAC), Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, Fertilidade, Gravidez, Lactação e Efeitos na habilidade de conduzir veículos e operar máquinas. Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** o metabolismo da didrogesterona e DHD podem ser aumentados pelo uso concomitante de substâncias que sabidamente induzem enzimas CYP, tais como anticonvulsivantes (por exemplo: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por exemplo: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) e preparações à base de plantas contendo, por exemplo, Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*), sálvia ou Ginkgo biloba. Embora o ritonavir e nelfinavir sejam conhecidos como fortes inibidores da enzima citocromo, por outro lado apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteroides. Clinicamente, o aumento do metabolismo da didrogesterona pode levar a redução do efeito. Estudos "in vitro" mostraram que a didrogesterona e DHD não inibem ou induzem as enzimas CYP em drogas metabolizadas em concentrações clinicamente relevantes.

**REAÇÕES ADVERSAS:** enxaqueca / cefaleia, náusea, distúrbios menstruais e dor ou sensibilidade nas mamas. Reações comuns ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ): Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia ou enxaqueca; Distúrbios gastrointestinais: náusea; Distúrbios do sistema reprodutor e mamas: distúrbios menstruais (incluindo metrorragia, menorrágia, oligo/amenorria, dismenorria e ciclos irregulares), dor ou sensibilidade nas mamas. Reações incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ): Distúrbios psiquiátricos: humor deprimido; Distúrbios do sistema nervoso: tontura; Distúrbios gastrointestinais: vômito; Distúrbios hepatobiliares: função hepática anormal (com icterícia, astenia ou mal-estar, e dor abdominal); Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: dermatite alérgica (ex. rash, prurido e urticária); Investigações: aumento de peso. Reações raras ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ): Neoplasias benignas, malignas, não especificadas (incluindo cistos e pólipos); aumento no tamanho de neoplasias dependentes de progestagênio (por exemplo, meningioma); Distúrbios do sistema hematológico e linfático: anemia hemolítica; Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade; Distúrbios do sistema nervoso: sonolência; Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: angioedema\*. Distúrbios do sistema reprodutor e mamas: inchaço das mamas; Distúrbios gerais e de local de administração: edema. Reações adversas na população adolescente: é esperado que seja semelhante ao observado em adultos. Reações adversas que estão associadas ao tratamento de estrogênio-progestagênio: Câncer de mama, hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial, câncer de ovário, tromboembolismo venoso; Infarto do miocárdio, doença arterial coronariana, trombose venosa, acidente vascular cerebral isquêmico. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registrado e Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Rua Michigan, 735 - São Paulo - SP - CNPJ: 56.998.703/0001-16 - ABBOTT CENTER: 0800 703 1050. MB 01 (BU22)

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** 1. Podzolkova N et al. Didrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Nov 27;1-4. 2. Kumar A, Begum N, Prasad S, et al. Oral didrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2014 Nov;102(5):1357-1363. 3. El-Zibdeh MY, Yousef IT. Didrogesterone support in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas.* 5. El-Zibdeh MY. Didrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Dec;97(5):431-4. 6. Gruber CJ, Huber JC. The role of didrogesterone in recurrent (habitual) abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Dec;97(5):426-30. 7. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of didrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion.

\* Argélia, Angola, Austrália, Azerbaijão, Bielorrússia, Dinamarca, Alemanha, Índia, Líbano, Líbia, Mianmar, Países Baixos, Peru, Portugal, Rússia, Espanha, Sri Lanka, Sudão, Suécia, Síria, Taiwan, Zaire, Zâmbia, Noruega, Curaçao, Irã, Nova Zelândia, Turquia, Grécia, Benin, Paquistão, Gabão, Suriname, Indonésia, República da Coreia, Croácia, Trinidad & Tobago, Hong Kong, Macau, Emirados Árabes Unidos, Tailândia, Índia, Reino Unido, Arábia Saudita, Burkina Faso, Aruba, Jordânia, Costa do Marfim, República Tcheca, Eslováquia, Togo, Tunísia, Senegal, Mali, Filipinas, Camarões, Marrocos, Israel, Oman, Mauritânia, Kuwait, Bahrein, Singapura, Hungria, Congo, Maurício, Austrália, Malásia, África do Sul, Madagascar, Uzbequistão, Paraguai, Nigéria, República da África Central, Argentina, Guatemala, Estônia, Venezuela, Egito, Vietnã, Geórgia, Iugoslávia, Equador, Quênia, Guiné, Bangladesh, Ucrânia, China, Nigéria, Chile, Kazajistão, Iêmen, Tanzânia, Polónia, Colômbia, Sérvia, Uganda, Brasil, Moldávia, Tajiquistão, Mongólia, Namíbia, Kirguizistão, Gana, México, Arménia, Turcomenistão, Iraque, Palestina, Brunei Darussalam, Kúrdistão.

**Material destinado exclusivamente para prescritores e dispensadores de medicamentos, produzido em Janeiro de 2017**

Abbott Center  
Central de Relacionamento com o Cliente  
0800 703 1050  
abbottcenter@abbott.com  
WhatSAC - Abbott (Aplicativo disponível para Android e iOS)





# Duphaston®

didrogesterona 10mg

A saúde da mulher  
SOB A LUZ DA TECNOLOGIA



TECNOLOGIA  
EXCLUSIVA DISPONÍVEL  
EM MAIS DE  
100 PAÍSES¹\*

## AMPLO HISTÓRICO CLÍNICO:



MAIS DE  
20 MILHÕES  
DE GRÁVIDAS¹



MAIS DE  
94 MILHÕES  
DE PACIENTES¹


PRESERVAÇÃO  
DA GRAVIDEZ EM

**93,1%**

DOS CASOS²

AMPLAMENTE ESTUDADA  
PARA **AMEAÇA DE ABORTO**  
E **ABORTO HABITUAL**³,⁴,⁵,⁶,⁷

**CONTRAINDICAÇÃO:** NEOPLASIA SUSPEITA OU DIAGNOSTICADA DEPENDENTE DE PROGESTAGÊNIO (EX: MENINGIOMA). **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** O METABOLISMO DA DIDROGESTERONA E DHD PODERÃO SER AUMENTADOS PELO USO CONCOMITANTE DE SUBSTÂNCIAS QUE SABIDAMENTE INDUZEM ENZIMAS CYP, COMO ALGUNS ANTICONVULSIVANTES E ANTI-INFECCIOSOS.

 **Abbott**



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

APOIO



BRDUSTO170128