

Sangramento Uterino Disfuncional em Mulheres Usuárias de Contraceptivos de Progestagênio: Tratamento

Autoria: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Elaboração Final: 3 de março de 2010

Participantes: Cruz TS, Simões R

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (*MeSH terms*): *Contraceptive Agents AND (Progestagenic Agents OR Progestins OR Progestagens) AND Levonorgestrel AND Medroxyprogesterone AND Antifibrinolytic Agents AND Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal AND (Estrogens OR Ethinyl Estradiol) AND (Intrauterine Devices, Medicated OR Intrauterine Device, Hormone-Releasing) AND (Uterine Hemorrhage OR Menorrhagia).*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Apresentar as diretrizes fundamentais para o tratamento do sangramento uterino disfuncional em mulheres usuárias de contraceptivos de progestagênio.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A principal razão para a descontinuação do uso de contraceptivos hormonais, tanto para os combinados orais como os injetáveis ou mesmo para os métodos compostos apenas pelo progestagênio isolado, é o sangramento não programado (irregular) do endométrio¹(B). Uma série de fatores é concorrente a essa irregularidade, podendo variar desde a pouca observância quanto ao uso da pílula (esquecimento da tomada) até ocorrência de infecções, incluindo aqui as cervicites ou mesmo endometrites, causadas por patógenos como a *Chlamydia*²(C).

O exato mecanismo patofisiológico envolvido na ocorrência do sangramento irregular do endométrio associado ao uso de contraceptivos hormonais constituídos apenas por progestagênios ainda não é completamente reconhecido, sendo demonstrada a ocorrência de alterações tanto estruturais (histomorfológicas) quanto bioquímicas³⁻⁵(D).

Às mulheres para as quais serão prescritos contraceptivos só de progestagênios, deve-se orientar quanto ao fato de que são comuns as mudanças no padrão de sangramento menstrual, bem como informá-las sobre as possíveis alterações decorrentes de cada método⁶(D). Para métodos anticoncepcionais de longa duração, um cuidadoso aconselhamento pode resultar em maiores aderências ao método, taxas de continuação e satisfação das pacientes, principalmente em usuárias do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), devido às mudanças nos padrões de sangramento, inclusive com aconselhamento contínuo pós-inserção, sobre efeitos adversos, padrão de sangramento, eficácia e benefícios do método, para que as pacientes se sintam encorajadas a perseverar na sua utilização e usufruir dos benefícios não-contraceptivos de longo prazo⁷(C). É importante também esclarecê-las sobre a possibilidade da ocorrência de amenorreia e de ser esse um efeito local e reversível, para que não se sintam inseguras por medo de uma gravidez e não seja esse o motivo de descontinuação do método⁸(C).

Para tanto, orientação e esclarecimento prévio ao início da utilização desses métodos são importantes para evitar preocupações desnecessárias das pacientes e encorajar a continuação do uso do método⁶(D). Entretanto, a observância e persistência de padrão menstrual inaceitável para a paciente ou mesmo desejo a interrupção do método por parte de paciente constituem indicações para a descontinuação do mesmo⁶(D).

1. QUAL É O PADRÃO DE SANGRAMENTO GENITAL EM MULHERES QUE OPTAM PELO USO DO SISTEMA INTRAUTERINO DE LEVONORGESTREL (SIU-LNG) E QUAL O SEU PAPEL NO TRATAMENTO DA MENORRAGIA?

O SIU-LNG é composto por um dispositivo plástico em formato de T, que contém 52 mg de levonorgestrel e que possibilita, no período de cinco anos, a liberação da dose diária de 20 µg do hormônio, sendo essa dose determinante para a ocorrência de decidualização do estroma endometrial, atrofia das glândulas endometriais e surgimento de infiltrado inflamatório estromal⁹(D). Os mecanismos de ação e eventos adversos do SIU-LNG ainda estão por ser esclarecidos, entretanto, reconhece-se que esse dispositivo determina a inibição da ovulação durante os meses iniciais de sua inserção e inibição subsequente do eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano, o que poderia alterar o desenvolvimento folicular e contribuir para o desenvolvimento de cistos ovarianos. Em adição às alterações infringidas ao padrão menstrual, eventos adversos reportados por usuárias desse sistema incluem cefaleia, náusea, mastalgia, acne, depressão, ganho de peso e dor abdominal¹⁰(B).

Estudo analisando o padrão de sangramento menstrual durante o período de dois anos após inserção do SIU-LNG observou que 44% das mulheres apresentavam-se em amenorreia aos seis meses de uso. Neste mesmo período, 25% das pacientes apresentavam queixa de *spotting*, sendo essa queixa reduzida para 11%, aos 24 meses de uso¹¹(B).

Estudo multicêntrico prospectivo randomizado, analisando o uso do SIU-LNG em detrimento ao emprego do contraceptivo combinado oral (1,0 mg de acetato de noretisterona associado a 20 µg de etinilestradiol), em mulheres com idade superior aos 30 anos e queixa de menorragia idiopática, observou, no período de 12 meses de avaliação, redução significativa na perda sanguínea menstrual em comparação ao uso do contraceptivo combinado (redução média de 83% *versus* 68%, respectivamente)¹²(B). Outro estudo randomizado incluindo mulheres com queixa de menorragia registrou que a utilização do SIU-LNG, pelo período de três meses, determinou, em comparação ao uso da noretisterona (dose de 15 mg/dia do 5^o ao 26^o dias do ciclo, por três ciclos consecutivos) redução da perda sanguínea (94% *versus* 87%, respectivamente)¹³(B).

Recomendação

O uso do SIU-LNG possibilita redução significativa na perda sanguínea menstrual em mulheres com queixa de menorragia idiopática.

2. OS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-HORMONAIS (AINH) SÃO EFICAZES NO TRATAMENTO DO SANGRAMENTO GENITAL DECORRENTE DO USO DE ANTICONCEPCIONAL DE PROGESTAGÊNIO?

Os medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais atuam por meio da inibição das prostaglandinas e são utilizados na prática ginecológica para alívio da dismenorreia e tratamento da menorragia^{14,15(A)}^{16(B)}^{17(D)}. Entretanto, o entendimento completo pelo qual os medicamentos anti-inflamatórios exercem sua função contribuindo para a redução do fluxo sanguíneo ainda não são completamente conhecidos. Dois prostanoides, a saber, o tromboxano A₂ (TXA₂) e prostaciclina (PGI₂) desempenham importante função na manutenção da homeostasia vascular. O TXA₂, sintetizado primariamente nas plaquetas, está relacionado a agregação plaquetária e vasoconstrição. Em contraste, a PGI₂, principal produto das células endoteliais vasculares, apresenta-se como potente agente vasodilatador, atuando também na inibição da agregação plaquetária. O mecanismo pelo qual os anti-inflamatórios não-esteroidais atuam na redução do sangramento endometrial pode ser explicado pela alteração no balanço entre agregação plaquetária e vasoconstrição deliberada pela atuação do TXA₂ e ação vasodilatadora e antiagregante originada da atuação da PGI₂, favorecendo a vasoconstrição e agregação plaquetária^{18(D)}.

Diversos anti-inflamatórios não-esteroidais têm sido avaliados em relação à sua eficácia no tratamento do sangramento genital decorrente do uso de anticoncepcionais de progestagênio, entretanto com resultados controversos^{19(A)}.

Em estudo prospectivo randomizado, incluindo mulheres usuárias do implante subdérmico de levonorgestrel e com queixa de

sangramento genital ou *spotting* (duração de oito ou mais dias consecutivos de sangramento nas últimas três semanas), o emprego da terapia utilizando-se do ibuprofeno na dose de 800 mg/dia, por cinco dias, não demonstrou diferença significativa com relação à interrupção do sangramento e tampouco no número de dias livres de sangramento e/ou *spotting* nos primeiros 30 dias após tratamento (média de 4,3 dias *versus* 3,6 dias, comparando-se o uso ou não do ibuprofeno, respectivamente)^{20(A)}.

Dois outros estudos randomizados controlados que avaliaram o emprego do ácido mefenâmico utilizado na dose de 1,0 g/dia, por cinco dias, em usuárias de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) e em usuárias de implante subdérmico de levonorgestrel, demonstraram superioridade do ácido mefenâmico em relação ao placebo, no sentido de interromper o sangramento em curso (para usuárias do AMPD a interrupção do sangramento durante a primeira semana após uso do ácido mefenâmico foi de 69,6% *versus* 40%, com $p < 0,05$ e para aquelas usuárias do implante subdérmico de levonorgestrel de 76% *versus* 27%, com $p < 0,001$). Entretanto, o período livre de sangramento, avaliado nos subsequentes 28 dias após tratamento, não diferiu entre as mulheres tratadas com ácido mefenâmico usuárias do AMPD (dias livres de sangramento de 16,1 *versus* 12,4, respectivamente), inversamente ao que ocorreu com as mulheres usuárias de implante de levonorgestrel, nas quais a média de dias de sangramento e/ou *spotting* foi significativamente menor (11,6 dias *versus* 17,2 dias, com $p < 0,05$)^{21,22(B)}.

Outro estudo randomizado, incluindo mulheres com idade entre 20 e 45 anos, usuárias do AMPD nos últimos 3 a 12 meses e com queixa de sangramento genital ou *spotting* (oito ou mais dias de sangramento genital), avaliando o uso do valdecoxib (dose de 40 mg/dia por cinco dias), demonstrou resultado superior ao do placebo, tanto na redução dos dias do sangramento em curso quanto na diminuição da média de dias livres de sangramento e/ou *spotting*, observado por período de 28 dias após tratamento (77% das pacientes tratadas com valdecoxib apresentaram parada no sangramento genital em comparação a 33% em uso do placebo)²³(B).

Recomendação

Não existem evidências concludentes que sustentem o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais em mulheres com queixa de sangramento genital originário do uso dos contraceptivos de progestagênios, visando à redução do sangramento.

3. O ÁCIDO TRANEXÂMICO É EFICAZ NO TRATAMENTO DO SANGRAMENTO GENITAL DECORRENTE DO USO DE ANTICONCEPCIONAIS DE PROGESTAGÊNIO?

Os agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, dificultam a reabsorção de coágulos formados em áreas de elevada atividade fibrinolítica, por meio da inibição da conversão de plasminogênio em plasmina. O ácido tranexâmico, derivado sintético da lisina, exerce seu efeito antifibrinolítico por meio de ligação reversível nos sítios de ligação da lisina na molécula de plasminogênio, prevenindo, dessa forma, a degradação da fibrina²⁴(C)²⁵(D). Os ativadores do plasminogênio perfazem um grupo de enzimas que causam fibrinólise. Elevação nos níveis

desse grupo de enzimas tem sido encontrada no endométrio de mulheres que apresentam menorragia. Dessa maneira, o emprego dos inibidores do ativador de plasminogênio (agentes antifibrinolíticos) apresenta-se como opção ao tratamento do sangramento genital decorrente do uso de anticoncepcionais de progestagênio.

Estudo randomizado que avaliou o uso do ácido tranexâmico na dose de 1,0 g/dia, pelo período de cinco dias, por mulheres com queixa de sangramento irregular secundário ao uso do AMPD, observou que, após a primeira semana de tratamento, a porcentagem daquelas submetidas à terapêutica e que apresentaram parada no sangramento genital foi significativamente superior àquelas não tratadas (88% versus 8,2%, respectivamente, com $p < 0,001$). O mesmo pode ser avaliado no número de dias de sangramento e *spotting*, beneficiando sobremaneira as pacientes que fizeram uso do ácido tranexâmico ($5,7 \pm 2,5$ dias versus $17,5 \pm 7,2$ dias, respectivamente)²⁶(B).

Outro estudo randomizado prospectivo avaliou mulheres com idade média de 27 anos, usuárias de implante de levonorgestrel (pelo período médio de 10,3 meses) e queixa de sangramento genital e/ou *spotting*, por oito ou mais dias consecutivos, que quando submetidas ao tratamento com o ácido tranexâmico (dose de 1,0 g/dia por cinco dias), apresentam nos primeiros sete dias de tratamento redução significativa na queixa de sangramento genital em comparação ao não tratamento (64,7% versus 35,3%, respectivamente). Entretanto, ao se analisar a duração média de dias de sangramento genital e/ou *spotting*, não foi observada diferença significativa nas quatro semanas subsequentes (média de dias de 15,4 e 12,7, respectivamente)²⁷(B).

Recomendação

O uso do ácido tranexâmico por mulheres que apresentam sangramento genital em curso, decorrente do uso de anticoncepcionais de progestagênios, apresenta-se como tratamento eficaz em curto prazo na interrupção do sangramento.

4. O USO DE ESTROGÊNIOS ISOLADOS É EFICAZ NO CONTROLE DO SANGRAMENTO ASSOCIADO AOS MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS DE PROGESTAGÊNIO?

Problemas associados com alterações no padrão menstrual, especialmente a ocorrência de sangramento prolongado e frequente, constituem uma das mais comuns razões para a interrupção do uso dos contraceptivos de progestagênios. O emprego de estrogênios isolados tem sido, por muito tempo, o tratamento mais comumente utilizado no manejo do sangramento menstrual persistente causado pelo uso dos contraceptivos de progestagênios²⁸(C).

Em estudo randomizado, mulheres com idade média de 30 anos e usuárias do implante subdérmico de levonorgestrel, pelo período mínimo de 90 dias, e que apresentavam queixa de sangramento irregular frequente ou prolongado, foram submetidas ao uso do etinilestradiol (EE) na dose de 50 µg/dia, por três semanas. Observou-se que, após período de seguimento de 90 dias, o uso do EE demonstrou-se bem sucedido na redução do número total de dias de sangramento e/ou *spotting* (média de 38 ±2,7 dias antes do tratamento, comparado a 19,2 ±3,4 dias após uso do EE por 21 dias), entretanto, sem demonstrar vantagens na redução da frequência dos episódios de sangramento ou *spotting* (média de 3,4 ±0,4 dias antes do tratamento, comparado a 3,0 ±0,2 dias após uso do EE)²⁹(B).

Outro estudo, analisando o uso do *patch* de estradiol com liberação de 100 µg/24 horas duas vezes por semanas, pelo período de seis semanas, por mulheres com idade média de 27 anos e usuárias do implante de levonorgestrel subdérmico há pelo menos um ano e com queixa de sangramento genital (sangramento genital superior a oito dias e/ou a intervalos inferiores a 10 dias) não demonstrou diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo, no sentido de reduzir o número de dias do sangramento em curso³⁰(B).

Outro estudo randomizado placebo controlado, incluindo mulheres com idade média de 27 anos (18 a 40 anos), acompanhadas em serviço de planejamento familiar em uso do AMPD na dose de 150 mg, a cada três meses, e com queixa de sangramento genital com duração superior a 7 dias, durante o primeiro ou segundo intervalo entre as doses (avaliado através de diário menstrual), foram submetidas a tratamento com EE 50 µg/dia por 14 dias. Observou-se que, no curto período (considerado como interrupção do sangramento genital por período superior ou igual a dois dias ao final dos 14 dias de tratamento com EE), o uso do EE demonstrou-se bem sucedido (93% versus 74% para o EE e placebo, respectivamente) apresentando menor número de episódios e dias de sangramento ou *spotting*. Contudo, ao se analisar em longo prazo (6-18 meses após início do AMPD), não se observou manutenção desse benefício³¹(B).

Recomendação

O uso dos estrogênios isolados reduz o número de dias do sangramento em curso em usuárias de AMPD de implante subdérmico de levonorgestrel. Entretanto, esses resultados não se mostram persistentes em longo prazo quando indicado para o sangramento associado ao uso do AMPD.

5. ESTÁ INDICADO O USO DE ANTICONCEPCIONAIS COMBINADOS NO CONTROLE DO SANGRAMENTO OCASIONADO PELOS ANTICONCEPCIONAIS DE PROGESTAGÊNIO?

Não existem evidências claras que possibilitem a explicação concludente dos mecanismos envolvidos na redução no número de dias de sangramento e/ou *spotting* frente à administração dos estrogênios. Aos anticoncepcionais orais combinados, tem sido reportado o desenvolvimento de um epitélio luminal preservado, correspondente ao meio do ciclo ou à fase secretora inicial de um ciclo menstrual normal, possibilitando, dessa maneira, a não ocorrência do sangramento vaginal causado pelo uso dos anticoncepcionais de progestagênios.

Em estudo randomizado, mulheres com idade média de 30 anos e usuárias do implante de levonorgestrel subdérmico pelo período mínimo de 90 dias, e que apresentavam queixa de sangramento irregular frequente ou prolongado, foram submetidas ao uso do anticoncepcional combinado oral composto por EE na dose de 30 μg e 150 μg de levonorgestrel, administrados diariamente pelo período de três semanas (21 dias). Observou-se que, após período de seguimento de 90 dias, o uso do anticoncepcional oral combinado (30 μg de EE e 150 μg de levonorgestrel) demonstrou-se bem sucedido na redução do número total de dias de sangramento ou *spotting* (média de $35,8 \pm 4,1$ dias antes do tratamento, comparado a $18,2 \pm 1,9$ dias após uso do anticoncepcional combinado por 21 dias), entretanto, sem demonstrar vantagens na redução da frequência dos episódios de sangramento ou *spotting* (média de 3,4

$\pm 0,3$ dias antes do tratamento, comparado a $3,3 \pm 0,2$ dias após uso do anticoncepcional combinado)²⁹(B).

Outro estudo prospectivo randomizado, também avaliando mulheres usuárias do implante subdérmico de levonorgestrel com idade média de 24 anos e queixa de sangramento genital prolongado, definido como sangramento ou *spotting* com ocorrência superior a oito dias ou episódio de sangramento irregular iniciado com intervalo inferior a 15 dias após intervalo livre de sangramento, submetidas ao tratamento diário com uso do anticoncepcional oral combinado (50 μg de EE e 250 μg de levonorgestrel) administrado pelo período contínuo de 20 dias. Observou-se que 91% das mulheres tratadas apresentaram parada no sangramento dentro do período de três dias, quando comparado a 15% com o uso do placebo. O número médio de dias de sangramento frente uso do anticoncepcional oral combinado foi de 2,6 dias (DP=1,4), comparando-se a 12,3 dias (DP=5,4) frente o placebo ($p < 0,00001$). Com relação ao intervalo livre de sangramento genital superior a 20 dias, observou-se que este ocorreu em 89% das mulheres que fizeram uso do anticoncepcional combinado oral, comparando-se a 26% com uso do placebo ($p < 0,0005$)³²(B).

Recomendação

O uso dos anticoncepcionais orais combinados de EE e levonorgestrel, em mulheres usuárias de implantes subdérmicos de levonorgestrel, determina melhora no padrão menstrual dessas pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:577-82.
2. Krettek JE, Arkin SI, Chaisilwattana P, Monif GR. Chlamydia trachomatis in patients who used oral contraceptives and had intermenstrual spotting. *Obstet Gynecol* 1993;81:728-31.
3. Vincent AJ, Zhang J, Ostör A, Rogers PA, Affandi B, Kovacs G, et al. Decreased tissue inhibitor of metalloproteinase in the endometrium of women using depot medroxyprogesterone acetate: a role for altered endometrial matrix metalloproteinase/tissue inhibitor of metalloproteinase balance in the pathogenesis of abnormal uterine bleeding? *Hum Reprod* 2002;17:1189-98.
4. Lockwood CJ, Runic R, Wan L, Krikun G, Demopolous R, Schatz F. The role of tissue factor in regulating endometrial haemostasis: implications for progestin-only contraception. *Hum Reprod* 2000;15 (Suppl 3):144-51.
5. Fraser IS, Hickey M. Endometrial vascular changes and bleeding disturbances with long-acting progestins. *Steroids* 2000;65:665-70.
6. World Health Organization (WHO). Selected practice recommendations for contraceptive use. 2nd ed. Geneva: WHO; 2004.
7. Backman T. Benefit-risk assessment of the levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Drug Saf* 2004;27:1185-204.
8. Zalel Y, Shulman A, Lidor A, Achiron R, Mashiach S, Gamzu R. The local progestational effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: a sonographic and Doppler flow study. *Hum Reprod* 2002;17:2878-80.
9. Sheppard BL. Endometrial morphological changes in IUD users: a review. *Contraception* 1987;36:1-10.
10. Xiao B, Wu SC, Chong J, Zeng T, Han LH, Luukkainen T. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril* 2003;79:963-9.
11. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro C, Petta C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 2002;65:129-32.
12. Endrikat J, Shapiro H, Lukkari-Lax E, Kunz M, Schmidt W, Fortier M. A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:340-7.
13. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:592-8.

14. Grover V, Usha R, Gupta U, Kalra S. Management of cyclical menorrhagia with prostaglandin synthetase inhibitor. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1990;16:255-9.
15. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD001751.
16. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ* 1996;313:579-82.
17. Dawood MY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1255-65.
18. Fraser IS. Prostaglandin inhibitors in gynaecology. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1985;25:114-7.
19. 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;(4):CD003449.
20. Archer DF, Philput CB, Levine AS, Cullins V, Stovall TG, Bacon J, et al. Effects of ethinyl estradiol and ibuprofen compared to placebo on endometrial bleeding, cervical mucus and the postcoital test in levonorgestrel subcutaneous implant users. *Contraception* 2008;78:106-12.
21. Tantiwattanakul P, Taneepanichskul S. Effect of mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding in DMPA users. *Contraception* 2004;70:277-9.
22. Kaewrudee S, Taneepanichskul S, Jaisamraun U, Reinprayoon D. The effect of mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding secondary to Norplant use. *Contraception* 1999;60:25-30.
23. Nathirojanakun P, Taneepanichskul S, Sappakitkumjorn N. Efficacy of a selective COX-2 inhibitor for controlling irregular uterine bleeding in DMPA users. *Contraception* 2006;73:584-7.
24. Longstaff C. Studies on the mechanisms of action of aprotinin and tranexamic acid as plasmin inhibitors and antifibrinolytic agents. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:537-42.
25. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs* 2003;63:1417-33.
26. Senthong AJ, Taneepanichskul S. The effect of tranexamic acid for treatment irregular uterine bleeding secondary to DMPA use. *J Med Assoc Thai* 2009;92:461-5.
27. Phupong V, Sophonsritsuk A, Taneepanichskul S. The effect of tranexamic acid for treatment of irregular uterine bleeding secondary to Norplant use. *Contraception* 2006;73:253-6.
28. Fraser IS. A survey of different approaches to management of menstrual disturbances

- in women using injectable contraceptives. *Contraception* 1983;28:385-97.
29. Witjaksono J, Lau TM, Affandi B, Rogers PA. Oestrogen treatment for increased bleeding in Norplant users: preliminary results. *Hum Reprod* 1996;11 (Suppl 2):109-14.
30. Boonkasemsanti W, Reinprayoon D, Pruk-sananonnda K, Niruttisard S, Triratanachat S, Leepipatpaiboon S, et al. The effect of transdermal oestradiol on bleeding pattern, hormonal profiles and sex steroid receptor distribution in the endometrium of Norplant users. *Hum Reprod* 1996;11 (Suppl 2):115-23.
31. Said S, Sadek W, Rocca M, Koetsawang S, Kirwat O, Piya-Anant M, et al. Clinical evaluation of the therapeutic effectiveness of ethinyl oestradiol and oestrone sulphate on prolonged bleeding in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. World Health Organization, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. *Hum Reprod* 1996;11 (Suppl 2):1-13.
32. Alvarez-Sanchez F, Brache V, Thevenin F, Cochon L, Faundes A. Hormonal treatment for bleeding irregularities in Norplant implant users. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:919-22.