

MIRIAM SIESLER NÓBREGA BELISIÁRIO

**COMPARAÇÃO DO TRATAMENTO DA HEMORRAGIA
UTERINA DISFUNCIONAL COM SISTEMA INTRAUTERINO
LIBERADOR DE LEVONORGESTREL E ÁCIDO TRANEXÂMICO**

Tese de Doutorado

ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. ILZA MARIA MONTEIRO URBANO

**Unicamp
2011**

MIRIAM SIESLER NÓBREGA BELISIÁRIO

**COMPARAÇÃO DO TRATAMENTO DA HEMORRAGIA
UTERINA DISFUNCIONAL COM SISTEMA INTRAUTERINO
LIBERADOR DE LEVONORGESTREL E ÁCIDO TRANEXÂMICO**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor Ciências da Saúde, área de concentração em Fisiopatologia Ginecológica

ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. ILZA MARIA MONTEIRO URBANO

**Unicamp
2011**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Rosana Evangelista Poderoso – CRB-8ª / 6652

B412c

Belisiário, Miriam Siesler Nóbrega

Comparação do tratamento da hemorragia uterina disfuncional com sistema intrauterino liberador de levonorgestrel e ácido tranexâmico / Miriam Siesler Nóbrega Belisiário. Campinas, SP: [s.n.], 2011.

Orientador: Ilza Maria Urbano Monteiro
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hemorragia. 2. Útero. 3. Levonorgestrel. 4. Fibrina.
5. Tratamento. 6. Diagnóstico. I. Monteiro, Ilza Maria
Urbano Monteiro. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês: Comparison of tranexamic acid and levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of dysfunctional uterine bleeding

Keywords:

- Hemorrhage
- Utero
- Levonorgestrel
- Fibrin
- Treatment
- Diagnostic

Titulação: Doutor em Ciências da Saúde

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Banca examinadora:

Profª. Drª. Ilza Maria Urbano Monteiro
Profª. Drª. Arlete Maria dos Santos Fernandes
Profº. Drº. Cristina Aparecida Falbo Guazzeli
Profº. Drº. Luis Guillermo Bahamondes
Profª. Drª. Rogério Bonassi Machado

Data da defesa: 25-02-2011

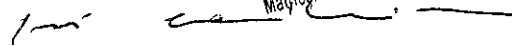
Diagramação e arte final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

C-1
R.482

ERRATA DO NOME DO ORIENTADOR

Prof^a. Dr^a. ILZA MARIA URBANO MONTEIRO

Prof. Dr. José Barreto Campello Carvalho
Coordenador de Comissão de Pós-Graduação
FCM/UNICAMP
Matrícula 28611-0



BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: MIRIAM SIESLER NÓBREGA BELISIÁRIO

Orientador: Profª. Drª. ILZA MARIA MONTEIRO URBANO

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 25/02/2011

Dedico este trabalho...

*Aos meus filhos Vinícius e Gabriel,
que desde pequenos souberam com paciência
enfrentar as minhas tantas ausências.*

*Ao meu esposo Marcelo,
pela vida compartilhada comigo e com nossos filhos.*

*Aos meus pais Reginaldo e Zuleica,
que me possibilitaram atingir este objetivo,
desde o momento que me deixaram viver.*

*Às minhas irmãs, Angela e Kátia,
que sempre acreditaram em mim.*

*Às pacientes,
que confiaram em mim o tempo todo,
que me ensinaram muito mais do que pude ajudá-las.*

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	xiii
Resumo	xv
Summary	xix
1. Introdução	23
2. Objetivos	37
2.1. Objetivo Geral.....	37
2.2. Objetivos Específicos	37
3. Publicações.....	39
3.1. Artigo 1	40
3.2. Artigo 2	68
4. Discussão.....	89
5. Conclusões.....	97
6. Referências Bibliográficas.....	99
7. Anexos	109
7.1. Anexo 1 – Ficha de Colfeta de Dados.....	109
7.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	112
7.3. Anexo 3 – Ficha de Controle do Fluxo Menstrual	114
7.4. Anexo 4 – Parecer da Comissão de Pesquisa.....	115
7.5. Anexo 5 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	116

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

a-GnRH	– Análogo do Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
AINÉ	– Anti-inflamatório não Esteroideo
AMP	– Acetato de Medroxiprogesterona
CAISM	– Centro de Atenção Integrada à Saúde da Mulher
DIU	– Dispositivo Intrauterino
DTG	– Departamento de Tocoginecologia
EUA	– Estados Unidos da América
g	– Grama
GnRH	– Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
Hb	– Hemoglobina
Htc	– Hematócrito
HUD	– Hemorragia Uterina Disfuncional
mg	– Miligrama
ml	– Mililitros
NICE	– <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>

PBAC	– <i>Pictorial Blood Assessment Chart</i>
SIU-LNG	– Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel
UNICAMP	– Universidade Estadual de Campinas
US FDA	– <i>United States Food and Drugs Administration</i>
USA	– <i>United States of America</i>
µg	– Micrograma
%	– Porcentagem
≥	– Maior ou igual

Agradecimentos

À Profa. Dr^a Ilza Maria Urbano Monteiro, pelo constante incentivo durante este projeto, pelas inúmeras vezes que não me deixou desistir, sem a qual este estudo não teria se realizado. Admiro-a como profissional e principalmente como pessoa, que com sábias palavras, nos momentos certos, me auxiliou na realização deste trabalho e no meu crescimento pessoal.

À família da Dr^a Ilza, meu pedido de desculpas por ter importunado diversas vezes e pelas suas inúmeras ausências para se dedicar a este projeto.

Ao Prof. Dr. José Roberto Erbollato Gabiatti, Profa. Dr^a Maria Salete Costa Gurgel, Profa. Dr^a Daniela Angerame Yela Gomes, Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes pelas contribuições para o desenvolvimento e finalização desta tese.

À Dr^a Cristina Laguna, que me recebeu em seu Ambulatório para atendimento inicial das pacientes.

À aluna Kelly Cristine Pereira, pela ajuda no atendimento das pacientes e no levantamento dos dados.

Aos residentes, que me auxiliaram no atendimento do Ambulatório de Menorragia.

À Sirlei, pela realização da análise estatística.

À Denise, do departamento de pós-graduação pela sua paciência e esclarecimento de todas as minhas dúvidas.

À Dr^a Arneth, pela sua prontidão em me auxiliar na tradução dos textos.

À Maria do Rosário, da ASTEC, pelo seu grandioso auxílio para o término deste estudo.

Em especial agradeço a todos os funcionários do Ambulatório de Ginecologia do CAISM, que muito me auxiliaram no atendimento destas pacientes, sem os quais eu não teria conseguido desenvolver este projeto.

Resumo

Introdução: Menorragia, ou sangramento uterino anormal é definido como uma perda menstrual maior que 80ml por ciclo, quando não se encontra nenhuma causa específica para este sangramento aumentado, tem se denominado hemorragia uterina disfuncional (HUD). O valor de corte de 80ml foi avaliado como sendo um valor para risco de desenvolvimento de repercussões hemodinâmicas, o que vem sendo questionado atualmente. Entretanto o desenvolvimento de anemia ou outras alterações hemodinâmicas não são as únicas razões para alterar a qualidade de vida nas mulheres modernas. O método da hematina alcalina é o mais confiável para mensurar a perda sanguínea menstrual, porém complexo para ser utilizado na prática clínica diária. A tabela ilustrativa denominada "*Pictorial Blood Assessment Chart*" (PBAC) mostrou uma boa correlação com o teste da hematina alcalina, é um método simples, barato, com uma acurácia razoável e fácil de ser utilizado pelas pacientes. Nos Estados Unidos da América somente o uso do ácido tranexâmico de liberação lenta (Lysteda™ (Ferring Pharmaceuticals, Parsippany, New Jersey, USA) e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) são aprovados pelo US FDA para o tratamento da HUD. Na Europa, América Latina e Ásia, entretanto, outros tratamento clínicos

são utilizados, como anti-inflamatórios não esteróides, contraceptivos orais e ácido tranexâmico. **Objetivo:** Avaliar a eficácia do ácido tranexâmico em doses baixas e do SIU-LNG no tratamento da HUD e revisar o protocolo de atendimento às mulheres com sangramento uterino aumentado e aplicar no ambulatório de menorrágia do Centro de Atenção Integrada à Saúde da Mulher (CAISM), da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). **Método:** Foi realizado um estudo prospectivo randomizado (ensaio clínico), em mulheres com diagnóstico de HUD, ou seja, com *"Pictorial Blood Assessment Chart"* (PBAC) acima de 100. Estas pacientes foram tratadas, aleatoriamente, com ácido tranexâmico (1,5g/dia, por cinco dias) ou com SIU-LNG por um período de seis meses. Todas as pacientes aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. As variáveis analisadas foram variação do escore do PBAC e efeitos colaterais em 1, 3 e 6 meses e hemoglobina (Hb), hematócrito (Htc) e grau de satisfação ao final do estudo. Para o diagnóstico de HUD todas as mulheres foram submetidas a ecografia transvaginal e histeroscopia diagnóstica com biópsia de endométrio. Um total de 38 mulheres foram randomizadas, sendo que quatro delas não retornaram após a randomização e 17 pacientes em cada grupo terminaram o estudo. Durante a realização do estudo foi realizada uma revisão na literatura sobre a abordagem do sangramento menstrual aumentado e tratamento de HUD, com o propósito de aplicação no ambulatório de menorrágia implantado durante a realização do mesmo, visto que muitos médicos ainda não prescrevem os melhores tratamentos para estas pacientes. **Resultados:** Ao final do estudo, a redução da média do escore de sangramento e o aumento nos níveis de Hb e Htc foram significativamente maiores no grupo

tratado com o SIU-LNG comparado com ácido tranexâmico. A proporção de mulheres satisfeitas com o tratamento também foi maior nas usuárias do SIU-LNG, mas não houve diferença significativa, e o grau de satisfação nas pacientes em uso de ácido tranexâmico foi considerável (70,6%) apesar de redução do PBAC em 65% no sexto mês de tratamento. Não foi observado nenhum efeito colateral severo nos dois grupos, o grupo tratado com o SIU-LNG apresentou uma maior frequência de dor pélvica no primeiro e terceiro mês de tratamento, com diferença significativa. A partir deste estudo foi elaborada uma revisão do protocolo de atendimento às mulheres com sangramento uterino aumentado e do tratamento de HUD. **Conclusão:** Em conclusão nosso estudo mostrou que o ácido tranexâmico pode ser uma opção segura, que reduz em torno de 65% a perda sanguínea e com alto grau de satisfação, podendo ser uma opção para o tratamento de HUD em pacientes com contra-indicações ao uso de terapia hormonal, como por exemplo, pacientes com câncer de mama. A partir deste estudo foi criado um ambulatório específico para atendimento das mulheres com sangramento menstrual aumentado, denominado de Ambulatório de Menorragia e foi instituído o uso do PBAC como instrumento para auxiliar no diagnóstico e no controle do tratamento destas mulheres.

Summary

Introduction: Menorrhagia or heavy menstrual bleeding was classically defined as menstrual blood loss of at least 80mL per cycle, when there is no specific cause for this increased bleeding, has been called dysfunctional uterine bleeding (DUB). The cutoff of 80ml was evaluated as a value for risk of hemodynamics, which is being questioned today. Nevertheless, it should be considered that the development of anemia or other hemodynamic alterations are not the only reasons for impaired quality of life in modern women. The most reliable method to assess menstrual blood loss is the alkaline hematin method, but it is too complex to perform in daily clinical practice. A diagram using an illustrated table named "*Pictorial Blood Assessment Chart*" (PBAC) showed a good correlation with the alkaline hematin test. It is a simple, inexpensive method with reasonable accuracy that patients find easy to use. In the United States of America only the use of slow-releasing tranexamic acid (Lysteda™ (Ferring Pharmaceuticals, Parsippany, New Jersey, USA) and levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) are approved by the FDA for the management of dysfunctional uterine bleeding (DUB). In Europe, Latin America and Asia, however, other clinical treatments have been used, such as nonsteroidal

antiinflammatory agents, oral contraceptives and tranexamic acid. **Objective:** To evaluate the efficacy of tranexamic acid in low doses and the levonorgestrel releasing- intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of dysfunctional uterine bleeding (DUB) and review the protocol in treating women with uterine bleeding abnormal and applied in the Menorrhagia Outpatient Clinic in the Women's Integral Healthcare Center (CAISM), of the *State University of Campinas-UNICAMP* Medical School. **Study Design:** In this prospective randomized study, women diagnosed with DUB ("Pictorial Blood Assessment Chart" (PBAC) ≥ 100) were randomly treated with tranexamic acid (1.5g/day, for 5 days) or LNG-IUS for six months. Written informed consent was obtained from all participants before entry into the study. Ranges in the PBAC score and side effects were evaluated at 1 month, 3 and 6 months. In addition, levels of hemoglobin, hematocrit and satisfaction of the patient were assessed at the end of the study. DUB for the diagnosis of all women underwent transvaginal sonography and hysteroscopy with endometrial biopsy. A total of 38 women were randomized, and four of them did not return after randomization and 17 patients in each group completed the study. During the study was performed a literature review on the approach of increased menstrual bleeding and treatment of DUB, for the purpose of application in the Menorrhagia Outpatient Clinic deployed during the course of it, since many doctors do not prescribe the best treatments for these patients. **Results:** Three hundred and fifty-three (353) patients were examined and 34 were randomly assigned (17 to each group). A reduction in the mean bleeding score and increase in hemoglobin and hematocrit levels were significantly higher in the group treated with LNG-IUS compared with the group treated with

tranexamic acid. There was no statistically significant difference in relation to satisfaction and 70.6% of patients in the tranexamic acid group were satisfied despite a 65% reduction in PBAC in the sixth month of treatment. Severe side effects were not observed in either group. From this study it was an elaborate review of the protocol in treating women with uterine bleeding and increased treatment of DUB. **Conclusion:** In conclusion our study showed that tranexamic acid may be a safe option, which reduces by about 65% blood loss and a high degree of satisfaction for the treatment of DUB, and may be an option for the treatment of DUB in patients with contraindications to hormonal therapy, such as patients with breast cancer. From this study it was created a specific clinic for the care of women with abnormal menstrual bleeding, and was set up using the PBAC as a tool to aid in the diagnosis and control of treatment of women.

1. Introdução

A queixa de sangramento menstrual aumentado tem recebido várias denominações, sendo as mais comuns, menorragia, hipermenorréia, sangramento uterino anormal, hemorragia uterina disfuncional (HUD) e menorragia idiopática. Muitas vezes estes termos recebem descrições e definições conflitantes(1).

Menorragia, sangramento uterino anormal ou, mais recentemente, é definido como perda menstrual maior que sete dias e/ou que excede uma quantidade de 80ml por ciclo, de um endométrio secretor normal após uma ovulação normal e quando não se encontra nenhuma causa específica para este sangramento aumentado, tem se denominado HUD(2,3).

Aproximadamente 50% das mulheres que são examinadas devido ao sangramento uterino aumentado apresentam alguma anormalidade em seu endométrio ou miométrio, sendo o leiomiomas uterino a anormalidade mais comum em mulheres com menos de 40 anos(4,5).

A queixa de sangramento menstrual aumentado é uma das razões mais freqüentes de consulta ginecológica, ocorrendo em aproximadamente 30% das

mulheres em idade reprodutiva(6,8). Entretanto, 45% destas mulheres, na realidade apresentam sangramento menstrual moderado ou pequeno, inferior aos 80ml definidos por Halberg(2,9,10). Apesar disto, são tratadas como se apresentassem sangramento menstrual aumentado, inclusive com tratamentos cirúrgicos, devido ao impacto negativo na qualidade de vida(11). A prevalência desta patologia varia entre quatro e 27%, dependendo se o sangramento foi avaliado objetivamente ou subjetivamente, ocorrendo menor prevalência nos casos avaliados objetivamente(12).

Atualmente há estudos que questionam o nível de 80ml, como sendo um valor de corte para definir o risco de desenvolvimento de repercussões hemodinâmicas, como anemia. Um estudo mostrou que a perda sanguínea de 80ml não ocasiona alteração nos níveis de hemoglobina e ferritina sérica e que o valor de corte para o desenvolvimento de anemia seria de 120ml(13). Entretanto, o desenvolvimento de anemia ou outras alterações hemodinâmicas não são o único motivo para comprometimento da qualidade de vida das mulheres, já que habitualmente não aceitam a ênfase dada à perda sanguínea, sem considerar a sua repercussão na sua qualidade de vida, pois valorizam os sintomas e sua capacidade funcional durante o período menstrual(14).

Além de ser questionado como único parâmetro para definir se a hemorragia é real, a forma mais confiável de se avaliar esta perda é a prova de hematina alcalina, extraída dos absorventes usados(11) a qual é complexa para ser realizada na prática clínica. O volume menstrual perdido pode ser mensurado por outras técnicas mais simples, que apresentam boa correlação com a prova

de hematina alcalina. A tabela ilustrativa "*Pictorial Blood Assessment Chart*" (PBAC) apresentou boa correlação com a hematina alcalina sendo simples, barato, com acurácia razoável e fácil de ser utilizado pelas pacientes(15).

Além da recente reavaliação por parte das mulheres de sua perda menstrual, alguns aspectos da etiologia do sangramento aumentado devem ser ponderados. A HUD é um diagnóstico de exclusão que deve ser feito somente depois de serem afastadas causas como complicações da gestação (ectópica, aborto), doenças pélvicas (mioma, pólio endometrial ou cervical, endometriose, adenomiose, cervicite, grave infecção vaginal, carcinoma do trato reprodutivo, hiperplasia endometrial), doenças sistêmicas (distúrbios hemostáticos, distúrbios da tireóide, lúpus eritematoso sistêmico, insuficiência renal crônica, insuficiência hepática) e causas iatrogênicas (hormonioterapia, contraceptivos injetáveis, medicações como tranquilizantes, antidepressivos, anticoagulantes e corticóides)(16,17).

Ainda restam muitas dúvidas, sobre a fisiopatogenia da HUD. É classificada em ovulatória e não ovulatória, diferenciação esta de grande importância para escolha do tratamento mais adequado, pois os mecanismos que levam ao sangramento menstrual diferem de acordo com a ocorrência ou não de ovulação. Enquanto ciclos anovulatórios apresentam menstruação irregular até amenorréia, são mais comuns na perimenarca e na perimenopausa e decorrem da ausência da progesterona e seus efeitos (decidualização), os ciclos ovulatórios são regulares, mais freqüentes durante a menacme e a causa do sangramento está relacionada à diminuição da vasoconstrição, inibição da formação do plug plaquetário local e aumento na fibrinólise(18,19). Ambos os ciclos,

ovulatórios e anovulatórios, podem levar a sangramento menstrual excessivo na ausência de outras anormalidades(19,20).

No endométrio das mulheres com HUD podem ocorrer anormalidades como, por exemplo, aumento da atividade fibrinolítica, secundário ao aumento na concentração do antígeno ativador do plasminogênio tecidual e nos níveis do derivado plasmina(21-23). Observou-se forte correlação entre atividade do ativador de plasminogênio tecidual no endométrio no segundo dia menstrual e a perda sanguínea menstrual(24).

Outro fator local, que parece estar envolvido com a HUD são as prostaglandinas. Durante a menstruação normal, há evidências da relação entre prostaglandinas e o início do sangramento menstrual e no controle do fluxo sanguíneo endometrial(25,26). Enquanto o estrogênio está mais relacionado à estimulação da biossíntese, a queda da progesterona no final do ciclo menstrual produz aumento na secreção de prostaglandinas, produzindo o característico vasoespasma das arteríolas espiralares que precede a vasodilatação (via prostaglandina $F2\alpha$)(27). Estudos mostraram que as mulheres com sangramento menstrual aumentado apresentam níveis mais elevados de prostaglandinas tanto no endométrio como no sangue menstrual(28,29).

Apesar, dos recentes estudos sobre a fisiologia menstrual terem aclarado algumas dúvidas, o tratamento para HUD continua inespecífico. Nos Estados Unidos da América (EUA) apenas o uso do ácido tranexâmico de liberação lenta e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) são aprovados pela US FDA para tratamento de HUD. Na Europa, América Latina e Ásia, outros

tratamentos clínicos têm sido utilizados além dos aprovados nos EUA, como anti-inflamatórios não esteróides (AINE), contraceptivos orais combinados ou progestágenos e análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (a-GnRH)(30).

O ácido tranexâmico, um isômero trans do ácido 4-amino-metil-ciclo hexano carboxílico, é um derivado sintético da lisina que exerce um efeito anti-fibrinolítico através do bloqueio reversível dos sítios de ligação da lisina no plasminogênio e na plasmina, inibindo por competição tanto a ativação quanto a ação da plasmina. Sua ação ocorre na fase posterior à formação do coágulo, alargando o tempo de dissolução da rede de fibrina, preservando o coágulo(31).

O efeito do ácido tranexâmico nas enzimas fibrinolíticas do endométrio, inibindo a dissolução da fibrina na camada endometrial vascular, provavelmente é o responsável pelo seu sucesso no tratamento da menorragia(22). Com o uso do ácido tranexâmico ocorre uma diminuição significativa dos níveis de antígeno inibidor do ativador de plasminogênio-tipo 1 e do antígeno ativador plasminogênio, evidenciado por um estudo realizado na Irlanda, no qual foi realizada biópsia de endométrio entre 24 a 36 horas após o início da menstruação(22).

Vários estudos mostraram a eficácia do ácido tranexâmico no tratamento da hemorragia uterina disfuncional (redução na quantidade de sangramento de 44-66%), considerando o seu uso seguro e efetivo, com melhora na qualidade de vida destas mulheres(32-36). Comparado com o acetato de medroxiprogesterona (AMP) obteve redução de 60,3% no sangramento (57,7% de redução no grupo tratado com AMP) e foi considerado como uma opção efetiva e segura no tratamento de HUD(37).

Srinil e Jaisamram encontraram uma redução de 49% no escore de sangramento das mulheres que usaram ácido tranexâmico para tratamento de sangramento uterino aumentado, com melhora da qualidade de vida (redução de 60% para 5% na proporção de mulheres que apresentavam um impacto negativo durante a menstruação)(32).

Estudo não controlado com 849 mulheres tratadas com ácido tranexâmico para HUD mostrou que 80% das mulheres estavam satisfeita com o tratamento após o terceiro mês de uso da medicação, com importante redução no impacto da HUD nas atividades sociais e no trabalho(33).

Setenta e seis mulheres com HUD foram randomizadas para tratamento com etamsilato, ácido mefenâmico ou ácido tranexâmico. O grupo do etamsilato não obteve redução significativa no sangramento, o ácido mefenâmico e o ácido tranexâmico reduziram a perda sanguínea em 20% e em 54% respectivamente(34).

Quando compararam o ácido tranexâmico, para tratamento de HUD com o ácido mefenâmico, o flurbiprofeno, o etamsilato e a noretisterona oral na fase lútea, o ácido tranexâmico foi mais efetivo na redução do sangramento menstrual. Entretanto não foi tão efetivo quanto o uso do SIU-LNG(38).

Uma revisão sistemática sobre uso da terapia anti-fibrinolítica para tratamento de sangramento menstrual aumentado, concluiu que a terapia anti-fibrinolítica causa uma grande redução no sangramento em mulheres com menorragia quando comparado com placebo ou com outras terapias medicamentosas (anti-inflamatório não hormonal, progestágeno oral na fase lútea ou etamsilato). Não houve

associação desta terapia com aumento dos efeitos colaterais comparado com placebo e demais tratamentos medicamentosos. Problemas relacionados com o sangramento excessivo, fraqueza e vida sexual melhoraram após o uso do ácido tranexâmico(35).

A dose de ácido tranexâmico variou nestes estudos de 1,5g a 4,5g/dia, usado por cinco dias, durante a menstruação. Quando utilizado em baixa dose (1,0g por dia) para prevenção de sangramento em pacientes usuárias de DIU não hormonal, apresentou a mesma redução de sangramento que a dose de 2g/dia (redução de 19,9 e 23,8ml, 1g e 2g respectivamente)(39).

Os efeitos adversos mais comuns são os sintomas gastrointestinais, e em diversos estudos o uso desta medicação não apresentou efeitos colaterais importantes como, por exemplo, fenômenos tromboembólicos(32,35,37,38,40).

Outro tratamento, considerado conservador, é o SIU-LNG, que tem sido utilizado como uma alternativa à histerectomia, para o tratamento de sangramento uterino aumentado(41).

O SIU-LNG é um sistema intrauterino, que libera 20µg de levonorgestrel por dia, um progestágeno de segunda geração altamente potente que altera o muco cervical e suprime a proliferação endometrial(42). Originalmente elaborado como método anticoncepcional, mostrou várias aplicações não contraceptivas, sendo uma delas o tratamento da HUD.

Este sistema é aceito para anticoncepção na Europa desde 1990 e nos EUA desde 2000(43). A partir de então, estudos foram realizados para melhor

avaliação de padrão de sangramento após sua inserção e sua eficácia em reduzir o sangramento menstrual.

Foi realizada uma revisão sistemática em 2001, para determinar se o uso do SIU-LNG poderia reduzir a perda sanguínea sem efeitos colaterais importantes em pacientes com menorragia. Foram encontrados, nove ensaios clínicos controlados e cinco séries de relato de casos. Nove estudos mostraram uma redução estatisticamente significativa na perda sanguínea menstrual com uso do SIU-LNG (taxa de 74-97%). Com estes estudos houve uma tendência do SIU-LNG ser efetivo no tratamento de pacientes com menorragia(8).

Em diversos países, vários estudos do uso do SIU-LNG para tratamento de sangramento uterino aumentado foram realizados, todos com resultados promissores. Na Inglaterra e França pacientes com menorragia que apresentavam falha de tratamento clínica e referidas à cirurgia foram tratadas com o SIU-LNG, e a maioria tratada com este sistema desistiu da realização do procedimento cirúrgico (82% e 90%, Inglaterra e França, respectivamente). Na França o índice de satisfação foi de 86,1% após 12 meses de uso(44,45).

A fim de se avaliar a eficácia, aceitabilidade, e possíveis efeitos colaterais do uso do SIU-LNG para tratamento de menorragia, 63 pacientes com HUD foram tratadas com o SIU-LNG e foi avaliada a perda sanguínea através do PBAC, os níveis de hemoglobina, a linha endometrial e os efeitos colaterais. Neste estudo a menorragia foi tratada em 77,7% das pacientes em três meses e em todas as pacientes em três anos, houve aumento dos níveis de hemoglobina, diminuição da

espessura da linha endometrial e o efeito colateral mais comum foi o sangramento discreto intermenstrual durante os primeiros seis meses de uso(46).

Com o objetivo de se avaliar a perda sanguínea menstrual em mulheres com e sem menorragia utilizando o SIU-LNG para anticoncepção, foi realizado um estudo aberto, prospectivo, não comparativo, e houve redução significativa do volume menstrual e diferença significativa entre níveis de ferritina sérica, com o uso do SIU-LNG em ambos os grupos. Concluíram que o SIU-LNG deverá ser o tratamento de primeira escolha antes da ablação endometrial e histerectomia em pacientes com menorragia(47).

No Brasil foi realizado um estudo descritivo, prospectivo, não randomizado e não comparativo no qual 44 mulheres com queixa de menorragia e com falha terapêutica medicamentosa para o tratamento da mesma foram tratadas com o SIU-LNG e, realizado o seguimento destas pacientes ao longo de 12 meses sendo que a maioria das pacientes apresentou amenorréia ou oligomenorréia. Houve melhora nos índices de hemoglobina e 79,5% das participantes continuaram o uso do SIU-LNG(48).

Quando comparado o SIU-LNG com o AMP via oral observou-se que as mulheres que usaram o SIU-LNG apresentaram uma redução mais significativa do sangramento (diminuição na média do sangramento menstrual de 128,8ml e 17,8ml, SIU-LNG e AMP, respectivamente) e alta satisfação com o tratamento (84,8%)(49).

Outro estudo comparativo entre SIU-LNG e progestágeno (noretestirona via oral do dia 5 ao dia 26 do ciclo menstrual) no Reino Unido, observou que ambos os

métodos são eficazes para tratar a HUD, sendo que o SIU-LNG apresentou uma redução do fluxo menstrual de 94% e a norestiterona de 87%. Também foi observado que o SIU-LNG está associado a altas taxas de satisfação e alto percentual de continuidade, 77% após três meses de uso, enquanto que a norestiterona foi de 22%. Devido ao SIU-LNG ter apresentado altas taxas de satisfação e oferecer um efetivo tratamento, foi considerado como uma alternativa de tratamento para menorragia, a fim de se evitar o tratamento cirúrgico(50).

Esta evidência foi confirmada pela revisão do Cochrane comparando uso de progesterona ou SIU-LNG para tratamento de menorragia, na qual os autores observaram que o SIU-LNG é mais efetivo do que a norestiterona cíclica por 21 dias, no tratamento da menorragia(51).

Estudo prospectivo, randomizado, aberto, conduzido em nove centros médicos do Canadá, em pacientes com HUD. Vinte pacientes foram tratadas com SIU-LNG, e outras 19 pacientes com anticoncepcional oral combinado contendo um miligrama de acetato de noretindrona e 20µg de etinilestradiol. Durante 12 meses, as mulheres foram submetidas à avaliação da perda sanguínea e dos níveis de hemoglobina. Ambos os tratamentos diminuíram os níveis de perda sanguínea, mas foi mais significativo no grupo que usou o SIU-LNG. O mesmo aconteceu com o aumento nos níveis de hemoglobina e foram bem tolerados(52).

Quando comparados o ácido mefenâmico e o SIU-LNG para o tratamento da HUD, observou-se que ambos são eficazes, mas que o SIU-LNG obtém uma

maior redução no volume menstrual (88% versus 23% do ácido mefenâmico após seis meses)(53).

Comparado com AINE e ácido tranexâmico para tratamento da HUD, o SIU-LNG foi mais eficiente (81% de redução do volume menstrual). Os outros dois métodos também reduziram o volume de sangramento menstrual (44% no grupo do ácido tranexâmico e 21% no grupo do AINE)(54).

Além dos tratamentos clínicos, o SIU-LNG foi comparado com ablação endometrial. A duração do sangramento uterino foi significativamente mais baixa no SIU-LNG, que foi considerado o tratamento de escolha para menorragia em mulheres que desejam preservar sua fertilidade, neste estudo foram avaliadas 72 pacientes, 42 foram tratadas com o SIU-LNG e 37 com ablação térmica(55). Em outro estudo também comparando SIU-LNG com cirurgia conservadora para tratamento de HUD, houve redução de 97% de perda sanguínea menstrual com o SIU-LNG (n=25), e de 94% com a ressecção transcervical do endométrio (n=25), os efeitos colaterais foram semelhantes e a satisfação foi cerca de 80% em ambos os grupos. O SIU-LNG apresentou vantagem de requerer menor habilidade cirúrgica para a sua inserção, não ter os riscos inerentes a um procedimento cirúrgico, e ter efeito de contracepção(56).

Uma revisão sistemática realizada comparando procedimentos cirúrgicos com o SIU-LNG para tratamento de menorragia, concluiu que o SIU-LNG melhora a qualidade de vida das mulheres com menorragia tão efetivamente quanto o tratamento cirúrgico(41).

A inserção do SIU-LNG está associada com um pequeno risco de perfuração uterina (1,2-2 perfurações/1000 inserções) e infecção (risco de 0,15%)(57-62).

Os efeitos hormonais adversos (mastalgia, náuseas, edema) são discretamente mais comuns durante o primeiro ano de uso, quando comparados com a ressecção endometrial(41,51,63). Alguns estudos descrevem estes sintomas presentes em leve a moderada intensidade(46,49). Na Finlândia foi realizada uma revisão, sobre o uso do SIU-LNG no tratamento da menorrágia, com o propósito de avaliar os efeitos colaterais e o custo deste tratamento. O SIU-LNG apresentou melhora significativa da qualidade de vida e relativamente baixo custo, não associado com complicações sérias(63).

O risco de desenvolvimento de cistos ovarianos entre as usuárias do SIU-LNG pode aumentar em 20% durante o primeiro ano, são mais frequentemente assintomáticos e regredem espontaneamente(49,64,65).

Algumas das contra-indicações ao uso do SIU-LNG são anormalidades uterinas, câncer uterino, doença hepática ativa e doença tromboembólica ativa. A nuliparidade não é uma contra-indicação para o seu uso(43,66).

A histerectomia é o tratamento que interrompe o sangramento em 100%, com taxa de satisfação em 90%, mas deve ser a última opção e todas as implicações devem ser discutidas com a paciente antes da cirurgia. Essa discussão envolve efeitos sobre sexualidade, fertilidade, riscos de lesões durante a cirurgia e efeitos psicológicos(67).

Em resumo, o sangramento menstrual aumentado é uma queixa clínica muito freqüente que interfere na qualidade de vida das mulheres. As causas de HUD ainda são incertas. A melhor compreensão das causas de HUD nos possibilita aplicar os tratamentos clínicos mais eficazes a estas mulheres. Hoje existem diversas modalidades de tratamento para esse sintoma, com diferentes graus de satisfação para as mulheres, com custo e efeitos colaterais variáveis.

Embora estes tratamentos tenham se mostrado eficazes, as taxas de histerectomia continuam elevadas em todo o mundo. Ainda é necessária uma melhor avaliação dos resultados encontrados, tentando-se talvez discriminar qual o melhor tratamento para cada mulher. A proposta deste estudo é avaliar os resultados encontrados com o uso do ácido tranexâmico em dose baixa (1,5g por dia) e o melhor tratamento disponível segundo a literatura, o SIU-LNG, comparando a eficácia, tolerabilidade e satisfação com o uso de ambos.

Apresentamos também uma revisão sobre a abordagem em mulheres com queixa de sangramento uterino anormal durante a menacme, sem considerar alterações de sangramento antes da menarca, após a menopausa ou durante a gravidez.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a eficácia do ácido tranexâmico e do sistema intrauterino liberador de levonogestrel no tratamento da hemorragia uterina disfuncional e revisar o protocolo de atendimento às mulheres com sangramento uterino aumentado e aplicar no Ambulatório de Menorragia do Centro de Atenção Integrada à Saúde da Mulher (CAISM), da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

2.2. Objetivos Específicos

- Comparar a eficácia do ácido tranexâmico e do sistema intrauterino liberador de levonogestrel no tratamento da hemorragia uterina disfuncional através do PBAC ao final do primeiro, terceiro e sexto meses de tratamento.
- Comparar os efeitos colaterais do ácido tranexâmico e do sistema intrauterino liberador de levonogestrel no tratamento da hemorragia uterina disfuncional nos mesmos períodos.
- Comparar o grau de satisfação das mulheres após o tratamento da hemorragia uterina disfuncional com ácido tranexâmico e com o sistema intrauterino liberador de levonogestrel ao final do tratamento.

3. Publicações

Artigo 1 – **Manejo Clínico do Sangramento Uterino Anormal e Tratamento da Hemorragia Uterina Disfuncional.** Miriam Siesler Nóbrega Belisiário, MD, Daniela Angerame Yela, MD, José Roberto Erbolato Gabiatti, PhD, Ilza Maria Urbano Monteiro, PhD.

Artigo 2 – **Comparison of Low-Dose Tranexamic Acid and Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in the Manegement of Dysfunctional Uterine Bleeding.** Miriam Siesler Nóbrega Belisiário, MD, Luis Bahamondes, MD PhD, Maria Valéria Bahamondes, MD, Daniela Angerame Yela, MD PhD, Kelly Cristina Hirose Marques Pereira, Ilza Maria Urbano Monteiro, MD PhD.

3.1. Artigo 1

Miriam Siesler Nóbrega Belisiário,

Agradecemos a submissão do seu manuscrito "Manejo clínico do sangramento uterino anormal e tratamento da hemorragia uterina disfuncional" para Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Através da interface de administração do sistema, utilizado para a submissão, será possível acompanhar o progresso do documento dentro do processo editorial, bastando
logar no sistema localizado em:

URL do Manuscrito:

<http://submission.scielo.br/index.php/rbgo/author/submission/49861>

Login: miriam83865

Em caso de dúvidas, envie suas questões para este email. Agradecemos mais
uma vez considerar nossa revista como meio de transmitir ao público seu trabalho.

Jurandyr Moreira de Andrade
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
Miriam S. N. Belisiário

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
<http://submission.scielo.br/index.php/rbgo>

Manejo Clínico do Sangramento Uterino Anormal e Tratamento da Hemorragia Uterina Disfuncional

Clinical Management of Abnormal Uterine Bleeding and Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding

Miriam Siesler Nóbrega Belisiário

Daniela Angerame Yela Gomes

José Roberto Erbolato Gabiatti

Ilza Maria Monteiro Urbano

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brasil.

Correspondência: Rua Alexandre Flemming, 101

Cidade Universitária

Campinas/SP

CEP 13084-881

Telefone 19-35219306

E-mail: miriamnobrega@hotmail.com

RESUMO

Menorragia é definida como uma perda menstrual que excede uma quantidade de 80ml por ciclo e quando não há uma causa específica para este sangramento aumentado, tem se denominado hemorragia uterina disfuncional. A prevalência de hemorragia uterina varia entre 4-27%. Nos Estados Unidos da América apenas o uso do ácido tranexâmico de liberação lenta e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel são aprovados pela FDA para tratamento de hemorragia uterina disfuncional. Na Europa, América Latina e Ásia, entretanto, outros tratamentos clínicos tem sido utilizados. Para fins de organização no atendimento a estas pacientes tem sido proposto nas últimas décadas protocolos de abordagem de sangramento uterino anormal. Apesar dos protocolos muitos médicos ainda não prescrevem o melhor tratamento, por este motivo apresentamos essa revisão sobre a abordagem em mulheres com queixa de sangramento uterino anormal.

Palavras e expressões chaves: menorragia, hemorragia uterina disfuncional, ácido tranexâmico, sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, ácido mefenâmico, hormonioterapia, manejo clínico.

ABSTRACT

Menorrhagia is defined as a menstrual blood loss that exceeds a quantity of 80ml per cycle, when there is no one specific cause for this increased bleeding, has been called dysfunctional uterine bleeding. The prevalence of uterine bleeding varies between 4-27%. In the United States of America only tranexamic acid and levonorgestrel-releasing intrauterine system are FDA approved for treatment of dysfunctional uterine bleeding. In Europe, Latin America and Asia, however, other clinical treatments have been used. For purposes of organization in caring for these patients has been proposed in recent decades Protocols for management of abnormal uterine bleeding. Despite the many medical protocols still do not prescribe the best treatment, for this reason we present this review on the approach to women complaining of abnormal uterine bleeding.

Key words and phrases: menorrhagia, dysfunctional uterine bleeding, tranexamic acid, levonorgestrel-releasing intrauterine system, mefenamic acid, hormone therapy, clinical management.

Manejo clínico do sangramento uterino anormal e tratamento da hemorragia uterina disfuncional

Clinical Management of abnormal uterine bleeding and treatment of dysfunctional uterine bleeding

INTRODUÇÃO

A queixa de sangramento menstrual aumentado tem recebido várias denominações, sendo as mais comuns, menorragia, hipermenorréia, sangramento uterino anormal, hemorragia uterina disfuncional e menorragia idiopática. Muitas vezes estes termos recebem descrições e definições conflitantes(1). Tem se considerado alterado o sangramento menstrual quando a quantidade é $\geq 80\text{ml}$ e/ou o número de dias é $\geq$ sete(2,3). Esta linha de corte de 80ml foi definida por Halberg em 1966, baseado em repercussões clínicas como diminuição na taxa de hemoglobina sérica e nos níveis de ferro plasmático.

Estudos mais recentes mostram que metade das mulheres com esta queixa não atingem a perda sanguínea superior a 80ml(4,5). Apesar de não atingirem este volume de sangramento, as mulheres que se queixam de sangramento uterino anormal apresentam um impacto na vida cotidiana, com inabilidade de realizar as atividades rotineiras da casa e do trabalho, com maior número de faltas no emprego e maior número de consultas médicas(6-9). Esta alteração na qualidade de vida destas pacientes é o que deveria determinar a investigação diagnóstica, o tratamento a ser estabelecido e muitas vezes até a realização de um tratamento cirúrgico em detrimento da perda sanguínea menstrual objetiva(10).

A prevalência de hemorragia uterina varia entre 4-27%, dependendo do modo como foi avaliado o sangramento, se objetivamente ou subjetivamente, ocorrendo menor prevalência nos casos avaliados objetivamente(11).

Para fins de organização no atendimento a estas pacientes tem sido proposto nas últimas décadas protocolos de abordagem de sangramento uterino anormal. Apresentamos essa revisão sobre a abordagem em mulheres com queixa de sangramento uterino anormal durante a menacme, sem considerar alterações de sangramento antes da menarca, após a menopausa ou durante a gravidez.

Para avaliar o nível de evidência, ou segurança, os dados são avaliados de acordo com os códigos A, B, C, D, que correspondem respectivamente a forte evidência baseada em pesquisa, moderada evidência, evidência limitada e sem evidência, conforme descrito nos “guidelines” vigentes(12).

DEFINIÇÃO

Menorragia, ou sangramento uterino aumentado é definido como uma perda menstrual maior que sete dias e/ou que excede uma quantidade de 80ml por ciclo, de um endométrio secretor normal após uma ovulação normal e quando não se encontra nenhuma causa específica para este sangramento aumentado, tem se denominado hemorragia uterina disfuncional (HUD)(2,3,13).

DIAGNÓSTICO (Figura 1)

História

A história menstrual deve ser detalhada focando-se na extensão do período menstrual, nos intervalos intermenstruais e nas alterações de padrão de sangramento(14-16). Quando os ciclos são regulares, em geral a hemorragia é ovulatória(14,15). A hemorragia de causa anovulatória costuma acontecer nos extremos da vida reprodutiva (após a menarca e antes da menopausa)(14).

História pessoal ou familiar de distúrbios hemorrágicos genitais ou extragenitais indica a realização de provas de coagulação, especialmente em caso de cirurgia programada. Caso a história familiar for sugestiva de Doença de Von Willebrand, provas específicas são recomendadas, em especial em adolescentes ou quando a história se iniciou após a menarca (Nível C de evidência)(14,16,17).

Mensuração de perda sanguínea

O volume menstrual perdido pode ser mensurado por algumas técnicas. A técnica de extração hematina alcalina dos absorventes utilizados pelas pacientes foi considerada como a melhor técnica para mensuração da perda sanguínea(18). Entretanto, um estudo apresentou relação entre o método padrão de extração de hematina alcalina dos absorventes com uma tabela ilustrativa chamada "*Pictorial Blood Assessment Chart*" (PBAC). Embora este método não seja tão acurado quanto à mensuração pela hematina alcalina, ele é um método simples, barato, com acurácia razoável e fácil de ser utilizado pelas pacientes(19).

O PBAC consiste em pontuar os absorventes utilizados pelas mulheres durante o período menstrual de acordo com a quantidade de sangramento. Os valores são diferentes para os absorventes e para os tampões vaginais. As mulheres marcam na tabela quantos absorventes ou tampões vaginais foram utilizados por dia e qual o grau de sangramento destes. (Tabela 1)

Para os absorventes foram atribuídos valores de acordo com a quantidade de sangramento de um para pequena quantidade, cinco para moderada quantidade e 20 para grande quantidade. Para os tampões foram atribuídos respectivamente os valores de 1, 5 e 10. Se houvesse extravasamento de sangue nas roupas era atribuído o valor de um para pequenas quantidades e cinco para grandes quantidades. Ao final do período menstrual

estes valores são somados para obter um escore que pode ser usado no controle do volume menstrual. Escores ≥ 100 indicam menorragia ¹⁹.

Diagnóstico diferencial

A hemorragia uterina disfuncional é um diagnóstico de exclusão, portanto é importante afastar gestação (tópica, ectópica, aborto), patologias pélvicas (mioma, pólio endometrial ou cervical, endometriose, adenomiose, cervicite, grave infecção vaginal, carcinoma do trato reprodutivo, hiperplasia endometrial), doenças sistêmicas (distúrbios hemostáticos, distúrbios da tireóide, lúpus eritematoso sistêmico, insuficiência renal crônica, insuficiência hepática) e causas iatrogênicas (hormonioterapia, contraceptivos injetáveis, medicações como tranquilizantes, antidepressivos, anticoagulantes e corticóides)(13,14).

Abordagem Clínica

Todas as mulheres devem ser submetidas a exame físico, exame abdominal e pélvico cuidadosos. Para quem já apresentou início da atividade sexual, a citologia oncótica da cérvix uterina deve estar atualizada segundo o protocolo de rastreamento local(12,14-16). Hemograma completo deve ser realizado sempre que a história e ou exame clínico forem suspeitos, e repetidos no caso de tratamento de anemia (nível A de evidência)(20).

O significado clínico da dosagem sérica de ferro sem anemia não é claro. Teste de gravidez deve ser realizado, principalmente com sintomas de curta duração como dor pélvica e sangramento uterino anormal (nível C)(16). Avaliação hormonal (prolactina, tiroxina livre ou hormônio estimulador da tireóide) deve ser realizada somente se houver história clínica (ciclos irregulares ou risco para hipotireoidismo)(21).

Exames de imagem

Ultrassom pélvico/transvaginal: A realização de ultrassonografia transvaginal é recomendada para o diagnóstico do sangramento uterino anormal (nível B de evidência nos casos de padrão menstrual alterado ou anemia presente(22-24), nível A de evidência para diagnóstico de sangramento uterino anormal(16,25). Nos casos de doenças da cavidade uterina como pólipos e miomas, a acurácia deste exame é baixa (sensibilidade de 39%). A histerossonografia apresenta melhores resultados nesta situação (sensibilidade 96%)(23,26,27).

Dopplerfluxometria: É considerado um exame adicional para caracterizar alterações no miométrio e endométrio (Nível B)(16).

Investigação da cavidade endometrial: Pode ser realizada às cegas (biópsia de endométrio/curetagem) ou de visualização direta (histeroscopia com biópsia de endométrio). Indicada quando há alteração no exame ultrassonográfico ou falha de tratamento após três a seis meses (Nível B)(16,28). Mulheres com mais de 45 anos ou com risco para câncer de endométrio devem ser submetidas a uma biópsia endometrial (nível C)(16). Para diagnóstico das lesões focais (pólipos endometriais, mioma submucoso) a superioridade da histeroscopia é comprovada (sensibilidade de 99%)(27). Entretanto para diagnóstico de hiperplasias endometriais, que mais comumente se apresenta com alterações difusas, ou para câncer endometrial a sensibilidade da curetagem e até mesmo da biópsia endometrial (Pipelle de Cornier) é alta (sensibilidade de 81%)(28-31).

Ressonância magnética: Não é recomendada como primeira linha de investigação para HUD (Nível A). Pode ser necessária para avaliar o endométrio quando a cavidade uterina é inacessível (Nível C), ou para melhor avaliação de miomas ou adenomiose (Nível B)(32,33).

Tratamento (Figura 1)

A seguir consideraremos os tratamentos utilizados para HUD. (Tabela 2)

1) Hormonioterapia com estrógenos e progestágenos ou somente com progestágenos

A hormonioterapia com progestágenos administrados oralmente na fase lútea do ciclo é realizada tradicionalmente, porém este tratamento é pouco eficaz e não oferece vantagem em relação às outras terapias medicamentosas (Nível B)(12,34-36), sendo significativamente menos efetivo na redução do sangramento menstrual quando comparado com ácido tranexâmico, danazol e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel(36). Os progestágenos são mais eficientes quando administrados por 21 dias em cada ciclo, porém seus efeitos colaterais ocasionam uma descontinuidade ao tratamento(34,36,37).

Progestágeno contínuo: o uso de acetato de medroxiprogesterona injetável para anticoncepção reduz o sangramento menstrual, ocasionando amenorréia em 30-50% das usuárias após 1 ano, porém deve-se considerar que a longo prazo o seu uso está associado à perda de massa óssea e aumento do risco de desenvolvimento de osteoporose(38,39).

As pílulas anticoncepcionais combinadas mostram redução do fluxo menstrual e do número de dias de sangramento em mulheres com fluxo menstrual normal, mas há uma evidência de inadequada eficácia no tratamento de menorragia(40,41). Poucos estudos encontraram redução de 50% no sangramento menstrual(35,42), sua eficácia foi semelhante a do anti-inflamatório não hormonal(40); entretanto não há estudos suficientes para determinar sua ação em comparação com outros tratamentos(36,43).

Atualmente está sendo avaliado um novo anticoncepcional contendo valerato de estradiol e dienogest para tratamento de HUD. Estudos multicêntricos, duplo cego, randomizados, placebo-controle conduzidos na América do Norte e Europa/Austrália mostraram redução significativa na perda sanguínea em mulheres com sangramento menstrual

aumentado, medida pela técnica de hematina-alcalina ($p < 0,0001$) e melhora dos níveis de hemoglobina e ferritina(44). Os resultados destes estudos com anticoncepcionais orais contendo dienogest como progestágeno tem mostrado resultados promissores do uso de anticoncepcional para o tratamento efetivo do sangramento menstrual aumentado(45).

2) Anti-inflamatórios não hormonais

No processo menstrual as prostaglandinas apresentam uma ação na maioria de suas etapas. Estrogênio e progesterona modulam e determinam a biossíntese das prostaglandinas uterinas, o estrogênio está mais relacionado à estimulação da biossíntese ao passo que a progesterona modula a quantidade e a natureza das prostaglandinas presentes. As mulheres com menorrágia apresentam níveis mais elevados de prostaglandinas tanto no endométrio como no sangue menstrual, por isso o antiinflamatório não hormonal é um dos tratamentos de HUD(46,47).

O uso deste medicamento está associado a uma redução no sangramento entre 20-50%(12,35,48-50). Apresenta a vantagem de reduzir a dismenorréia em mais de 70% das mulheres(51). Um dos mais utilizados em todo o mundo é o ácido mefenâmico na dose de 500mg, três vezes ao dia, de três a seis dias, e um estudo de meta-análise não houve evidência de que um anti-inflamatório não hormonal é superior a outro(51).

Em uma revisão sobre seu uso para tratamento de menorrágia evidenciou-se uma maior efetividade deste tratamento em relação ao uso de placebo, mas menos efetivo do que o ácido tranexâmico, danazol ou sistema intrauterino liberador de levonorgestrel. Não houve diferença entre seu uso e outros tratamentos como progesterona na fase lútea e pílula anticoncepcional combinada(51).

3) Ácido tranexâmico

O ácido tranexâmico, um isômero trans do ácido 4-amino-metil-ciclo hexano carboxílico, é um derivado sintético da lisina que exerce um efeito anti-fibrinolítico através do bloqueio reversível dos sítios de ligação da lisina no plasminogênio e na plasmina, inibindo por competição tanto a ativação quanto a ação da plasmina. Sua ação ocorre na fase posterior a formação do coágulo, alargando o tempo de dissolução da rede de fibrina, preservando o coágulo(52).

O efeito do ácido tranexâmico nas enzimas fibrinolíticas do endométrio, inibindo a dissolução da fibrina na camada endometrial vascular, provavelmente é o responsável pelo seu sucesso no tratamento da menorragia ⁵³. Com o uso do ácido tranexâmico 24 a 36 horas após o início da menstruação ocorreu uma diminuição significativa dos níveis de antígeno inibidor do ativador de plasminogênio-tipo 1 e do antígeno ativador plasminogênio(53).

Estudos mostram a eficácia do ácido tranexâmico no tratamento da hemorragia uterina disfuncional, considerando o seu uso seguro e efetivo, com melhora da qualidade de vida destas mulheres(48,54-57).

Vários estudos mostraram a redução na quantidade de sangramento menstrual, que variou de 44,4% a 66%(54,58-60).

A dose de ácido tranexâmico utilizada foi de 1,5g a 4,5g/dia por cinco dias. Dose menor (500mg 2xdia) apresentou efeito similar na redução do sangramento em comparação com a dose de 2g/dia(61).

Os efeitos adversos mais comuns são os sintomas gastrointestinais, e em diversos estudos o uso desta medicação não apresentou efeitos colaterais importantes como, por exemplo, fenômenos tromboembólicos(54,56,59,62,63).

4) Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG)

O SIU-LNG é um sistema intrauterino que libera 20µg de levonorgestrel por dia, um progestágeno de segunda geração altamente potente que altera o muco cervical e suprime a proliferação endometrial. Foi criado para funcionar como método anticoncepcional, mas recentemente tem outras aplicações na prática clínica sendo uma delas o tratamento da HUD.

O SIU-LNG tem se mostrado altamente eficaz no tratamento da HUD, com redução do fluxo menstrual entre 65 a 97% e melhora nos níveis de hemoglobina(37,42,64-71). A sua alta eficácia e boa aceitabilidade, o coloca como primeira linha no tratamento de hemorragia uterina disfuncional(72).

A eficácia do SIU-LNG é comparável com a ablação endometrial ou a histerectomia, e a melhora na qualidade de vida destas mulheres tratadas com este sistema é tão efetiva quanto o tratamento cirúrgico(73,75).

Há efeitos adicionais com o seu uso, como melhora da dismenorréia(65,74,76) e dos sintomas pré-menstruais(65).

A inserção do SIU-LNG está associada com um pequeno risco de perfuração uterina e infecção (risco de 0,15%)(77-81).

Durante os primeiros meses de uso, a usuária deste sistema tende a apresentar irregularidade menstrual, que diminui com a continuação do uso. Após um ano, aproximadamente uma em cada quatro mulheres apresentam sangramento irregular(74,75,81-83). A taxa de amenorreia costuma ser em torno de 20% em 12 meses de uso e 70% das usuárias deste sistema apresentam oligomenorréia ou amenorréia em 24 meses(84).

Os efeitos hormonais adversos (mastalgia, náuseas, edema) são discretamente mais comuns durante o primeiro ano de uso, quando comparados com a ressecção

endometrial(73-75). Alguns estudos descrevem estes sintomas presentes em leve a moderada intensidade(69,72).

O risco de desenvolvimento de cistos ovarianos entre as usuárias do SIU-LNG pode aumentar em 20% durante o primeiro ano, são mais frequentemente assintomáticos e regredem espontaneamente(69,85,86).

As contra-indicações ao uso do SIU-LNG são anormalidades uterinas, câncer uterino, doença hepática ativa e doença tromboembólica ativa. A nuliparidade não é uma contra-indicação para o seu uso(76,87).

5) Cirurgia conservadora

A cirurgia conservadora como ablação endometrial pode ser de primeira geração (por histeroscopia) ou de segunda geração (balão térmico, por exemplo). É uma alternativa à histerectomia e associada com alto nível de satisfação, mas em uma proporção de pacientes a cirurgia tem que ser repetida com aumento dos riscos de morbidade perioperatória(88,89). As taxas de sucesso estão em torno de 86-94%(70,90,91). Estudos mostraram que após 4 anos 34% das mulheres que inicialmente tiveram sucesso apresentaram recorrência dos sintomas(92,93).

6) Histerectomia

É o tratamento que interrompe o sangramento em 100%, com taxa de satisfação em 90%, mas é a cirurgia com maior risco de morbidade (infecção, perda sanguínea), e mais raramente mortalidade(88,89).

A histerectomia deve ser a última opção e todas as implicações devem ser discutidas com a paciente antes da cirurgia. Essa discussão envolve efeitos sobre sexualidade, fertilidade, riscos de lesões durante a cirurgia e efeitos psicológicos(94).

7) Danazol

É um derivado isoxazol de 17 α etinil testosterona, que atua inibindo o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, suprimindo a ovulação e consequentemente causa uma atrofia endometrial(95). É uma opção de tratamento clínico, a fim de se evitar uma cirurgia, sendo efetivo na redução do sangramento menstrual (acima de 80%), mas pode ter efeitos colaterais importantes como androgenização ou sintomas semelhantes aos induzidos pela menopausa(42,49,96-98) que levam à descontinuação do tratamento. O seu uso deve-se restringir a mulheres aguardando por cirurgia.

8) Análogo de GnRh

Induzem a um hipogonadismo-hipogonadotrófico secundário ao bloqueio do eixo hipotálamo-hipofisário. As pacientes em uso desta medicação geralmente ficam em amenorréia 4-6 semanas após o início do tratamento(99). O seu alto custo, sintomas pós-menopáusicos e a perda de massa óssea o limitam para tratamento de longo tempo(13,100).

Referências Bibliográficas

1. Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG, Broder MS, Fraser IS. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2269-80.

2. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss – a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1966;45:320-51.
3. American College of Obstetrics and Gynecology. Dysfunctional uterine bleeding. *Tech Bull* 1982; 66:5.
4. Chimbira TH, Anderson ABM, Turnbull AC. Relation between measured menstrual blood loss and patient's subjective assessment of loss, duration of bleeding, number of sanitary towels used, uterine weight and endometrial surface area. *BJOG.* 1980;87:603-609.
5. Higham J, Shaw RW. Clinical associations with objective menstrual blood volume. *Eur J Obstet Gynecol.* 1999;82:73-6
6. Santer M, Wyke S, Warner P. What aspects of periods are most bothersome for women reporting heavy menstrual bleeding? Community survey and qualitative study. *BMC Womens Health.* 2007;Jun 2; 7:8.
7. O'Flynn N. Menstrual symptoms: the importance of social factors in women's experiences. *Br J Gen Pract.* 2006 Dec;56(533):950-7.
8. Côté I, Jacobs P, Cumming DC. Use of health services associated with increased menstrual loss in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2003(Feb);188(2):343-8.
9. Côté I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol.* 2002(Oct);100(4):683-7.
10. Santer M. Heavy menstrual bleeding: delivering patient-centred care. *Br J Gen Pract.* 2008 March 1;58(548):151-2.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence: Heavy menstrual bleeding guideline. RCOG Press at the Royal College of Obstetrics and Gynaecologists. London, UK (2007).
12. Hurskainen R, Grenman S, Komi I, Kujansuu E, Luoto R, Orrainen M et al. Diagnosis and treatment of menorrhagia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(6):749-57.

13. Chen BH, Giudice LC. Dysfunctional Uterine Bleeding. *West J Med.* 1998;169:280-4.
14. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Hemorragia Uterina Disfuncional. In: Speroff L - *Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade*, São Paulo, Manole, 1995, p. 555-72.
15. Oehler MK, MacKenzie I, Kehoe S, Rees MC. Assessment of abnormal bleeding in menopausal women: an update. *J Br Menopause Soc.* 2003;9(3):117-20,121.
16. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, Cravello L, Golfier F, Gondry J et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Oct;152(2):133-7.
17. Drews C, Dilley A, Lally C, Beckman M, Evatt B. Screening questions to identify women with von Willebrand disease. *J Am Med Womens Assoc.* 2002;57(4):217-8.
18. Fraser IS, McCarron G, Markham R. A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149:788-93.
19. Higham JM, O'Brien PMS, Shaw RW. Assessment of blood loss using a pictorial chart. *Br. J. Obstet Gynaecol.* 1990;97:734-9.
20. Goddard A, McIntyre A, Scott B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Br Soc Gastroenterol Gut.* 2000;46(Suppl.3-4):IV1-5.
21. Wilansky D, Greisman B. Early hypothyroidism in patients with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(3):673-7.
22. Dijkhuizen FP, Brolmann HA, Potters AE, Bongers MY, Heintz AP. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol.* 1996;87:345-9.
23. Schwarzler P, Concin H, Bosch H ym. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 11:337-42.
24. Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in

- premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:54-61.
25. Emanuel MH, Verdel MJ, Wamsteker K. A prospective comparison of transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the evaluation of patients with abnormal uterine bleeding: clinical implications. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172:547-52.
 26. Dueholm M, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Can the endometrial thickness as measured by transvaginal sonography be used to exclude polyps or hyperplasia in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:645-51.
 27. Pasqualotto EB, Margossian H, Price LL, Bradley LD. Accuracy of preoperative diagnostic tools and outcome of hysteroscopic management of menstrual dysfunction. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2000 (May);7(2):201-9.
 28. 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;82:493-504.
 29. Ben-Baruch G, Seidman DS, Schiff E, Moran O, Menczer J. Outpatient endometrial sampling with the Pipelle curette. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;37(4):260-2.
 30. Bain C, Parkin D, Cooper K. Is outpatient diagnostic hysteroscopy more useful than endometrial biopsy alone for the investigation of abnormal uterine bleeding in unselected premenopausal women? A randomized comparison. *BJOG.* 2002;109:805-11.
 31. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolman HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer.* 2000;89:1765-72.
 32. Dueholm M, Lundorf E, Olesen F. Imaging techniques for evaluation of the uterine cavity and endometrium in premenopausal patients before minimally invasive surgery. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57(June(6)):338-403.

33. Tamai K, Koyama T, Saga T, Umeoka S, Mikami Y, Fujii S, Togashi K. Diffusion-weighted MR imaging of uterine endometrial cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(September(3)):682-7.
34. Prentice A. Medical management of menorrhagia. *BMJ*. 1999;319(7221):1343-45.
35. Irvine GA, Cameron IT. Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1999;13(2): 189-202.
36. Lethaby AE, Irvine GA, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review*. CD001016. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004.
37. 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. *BJOG*. 1998;105:592-8.
38. Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa LE, Barlow WE. Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Obstet Gynecol*. 1999;93:233-8.
39. Chaudhri R, Rizvi F, Afzal M. Body weight and bleeding pattern changes in women using DMPA-SC. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009(Oct):19(10):618-21.
40. Iyer V, Farquhar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review*. CD000154. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004.
41. Miller L, Huges JP. Continuous combination oral contraceptive pills to elinate withdrawal bleeding: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2003;101:653-61.
42. Robins JC. Therapies for the treatment of abnormal uterine bleeding. *Curr Womens Health Rep*. 2001;1(3):196-201.
43. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review*. CD000154 In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000.

44. Fraser IS, Zeun S, Machlitt A, Mellinger U. A novel oral contraceptive comprising estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Int J Gynecol Obstet.* 2009;107(2):S183.
45. Jensen JT. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 May;11(7):1147-57.
46. Halbe HW, Sakamoto LC. Hemorragia Uterina Disfuncional. In: Halbe HW. *Tratado de Ginecologia.* São Paulo, Roca, 1998, p 1188- 201.
47. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *BJOG.* 1981;88(4):434-42.
48. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *Br Med J.* 1996;313(7057):579-82.
49. Dockeray CJ, Sheppard BL, Bonnar J. Comparison between mefenamic acid and danazol in the treatment of established menorrhagia. *BJOG.* 1989;96:840-4.
50. van Eijkeren MA, Christiaens GC, Geuze HJ, Haspels AA, Sixma JJ. Effects of mefenamic acid on menstrual hemostasis in essential menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1992(May);166(5):1419-28.
51. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review.* CD000400. In: *The Cochrane Library,* Issue 2, 2000.
52. Astedt B. Clinical pharmacology of tranexamic acid. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;137:22-5.
53. 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.

54. Srinil S, Jaisamram U. Treatment of idiopathic menorrhagia with tranexamic acid. *J. Med. Assoc Thai.* 2005;88(2):S1-6.
55. Winkler UH. The effect of tranexamic acid on the quality of life of women with heavy menstrual bleeding. *Eur J Gynecol Reprod Biol.* 2001;99(2):238-43.
56. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review.* CD000249. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000.
57. 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.
58. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:879-83.
59. Kriplani A, Kulshrestha V, Agarwal N, Diwakar S. Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(7):673-8.
60. Gultekin M, Diribas K, Buru E, Gökçeoglu MA. Role of a non-hormonal oral anti-fibrinolytic hemostatic agent (tranexamic acid) for management of patients with dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2009;36(3):163-5.
61. Lin X, Gao ES, Li D, Zhang M, Dou LX, Yuan W. Preventive treatment of intrauterine device-induced menstrual blood loss with tranexamic acid in Chinese women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(9): 1126-9.
62. Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. *BJOG.* 2009;116(1):91-7.

63. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs*. 2003;63(13): 1417-33.
64. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *BJOG*. 1990;97(8):690-4.
65. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *BJOG*. 1997;104: 614-6.
66. 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;108:74-86.
67. Wildemeersch D, Rowe PJ. Assessment of menstrual blood loss in women ideopathic menorrhagia using the frameless levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2004;70:165-8.
68. Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1361-3.
69. Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, Lukkari-Lax E, Muysers C, Jensen JT. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;116(3):625-32.
70. Gupta B, Mittal S, Misra R, Deka D, Dadhwal V. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding. *Int J Obstet Gynecol*. 2006;95: 261-266.
71. Reid PC, Virtanem-Kari S. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *BJOG*. 2005;112:1121-5.

72. Kriplani A, Singh BM, Lal S, Agarwal N. Efficacy, acceptability and side effects of the levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;97(3):190-4.
73. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone/progestogen-releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review*. CD002126. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000.
74. Hurskainen R, Paavonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding. *Curr Op Obstet Gynecol*. 2004;16(6):487-90.
75. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review*. CD003855. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004.
76. Beatty MN, Blumenthal PD. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: Safety, efficacy, and patient acceptability. *Ther Clin Risk Mang*. 2009;5:561-74.
77. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin-releasing intrauterine systems. *Semin Reprod Med*. 2001;19:355-63.
78. Veldhuis HM, Vos AG, Lagro-Janssen AL. Complications of the intrauterine device in nulliparous and parous women. *Eur J Gen Pract*. 2004;10:82-7.
79. Wildemeersch D, Andrade A. Review of clinical experience with the frameless LNG-IUS for contraception and treatment of heavy menstrual bleeding. *Gynecol Endocrinol*. 2010 (May);26(5):383-9.
80. Shelton J. Risk of clinical pelvic inflammatory disease attributable to an intrauterine device. *Lancet*. 2001;357(9254):443.
81. Hendlish SK, Horowicz-Mehler NC, Brixner DI, Stern LS, Doyle JJ, Chang J et al. Contraceptive and noncontraceptive benefits of the LNG-IUS in a vertically integrated HMO. *Contraception*. 2008(Jul);78(1):36-46.

82. Gemzell-Danielsson K, Inki P, Boubli L, O'Flynn M, Kunz M, Heikinheimo O. Bleeding pattern and safety of consecutive use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) – a multicentre prospective study. *Hum Reprod.* 2010;25(2):354-9.
83. Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perrotti M, Petta C. Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study. *Contraception.* 2002;65: 325-8.
84. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. Number 59, January 2005. Intrauterine device. *Obstet Gynecol.* 2005;105:223-32.
85. Järvelä I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women. *Hum Reprod.* 1998;13:3379-83.
86. Bahamondes L, Hidalgo M, Petta CA, Diaz J, Espejo-Arce X, Monteiro-Dantas C. Enlarged ovarian follicles in users of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and contraceptive implant. *J Reprod M.* 2003(Aug);48(8):637-40.
87. Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception.* 2004;69:407-12.
88. Lethaby AE, Shepperd S, Farquhar C, Cooke I. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review.* CD000329. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 1999.
89. Lethaby AE, Farquhar C. Treatments for heavy menstrual bleeding. *BMJ.* 2003;327(7426):1243-4.
90. Brill AI. What is the role of hysteroscopy in the management of abnormal uterine bleeding? *Clin Obstet Gynecol.* 1995; 38:319-45.

91. 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.* 1997;4:559-65.
92. Unger JB, Meeks GR. Hysterectomy after endometrial ablation. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:1432-6.
93. Chullapram T, Song JY, Fraser IS. Medium-term follow-up of women with menorrhagia treated by rollerball endometrial ablation. *Obstet Gynecol.* 1996;88:71-6.
94. Mayor S. NICE says hysterectomy must be last option for heavy menstrual bleeding. *BMJ.* 2007;334(7586):175.
95. Barbieri RL. Danazol: molecular, endocrine, and clinical pharmacology. *Prog Clin Biol Res.* 1990;323:241-52.
96. Beaumont HH, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review.* CD001017. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2007.
97. Higham JM, Shaw RW. A comparative study of danazol, a regimen of decreasing doses of danazol, and norethindrone in the treatment of objectively proven unexplained menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993(Nov);169(5):1134-9.
98. Need JA, Forbes KL, Milazzo L, McKenzie E. Danazol in the treatment of menorrhagia: the effect of a 1 month induction dose (200 mg) and 2 month's maintenance therapy (200 mg, 100 mg, 50 mg or placebo). *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1992;32:346-52.
99. Moghissi KS. A clinician's guide to the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women. *Medscape Womens Health.* 2000;5:5.
100. Thomas EJ, Okuda KJ, Thomas NM. The combination of a depot gonadotrophin releasing hormone agonist and cyclical hormone replacement therapy for dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98:1155-9.

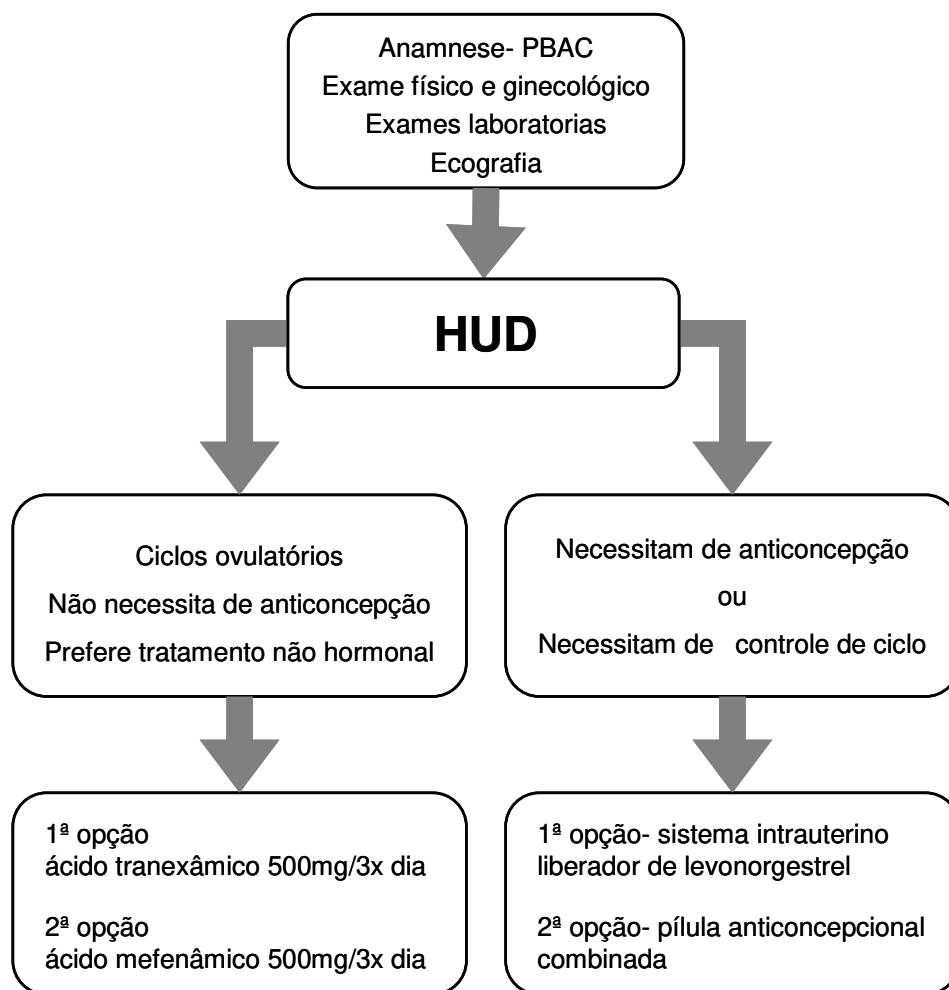


Figura 1- Fluxograma de atendimento de pacientes com menorragia

Tabela 1. Pictorial Blood Assessment Chart

Nome:

ESCORE:

Dia do início da menstruação:

	DIA							
ABSORVENTE EXTERNO	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
COÁGULOS/ EXTRAVASAMENTO								

ABSORVENTE INTERNO	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
COÁGULOS/ EXTRAVASAMENTO								

Tabela 2. Opções terapêuticas para tratamento de menorrágia: eficácia, benefícios adicionais e complicações¹²

Tratamento	Redução do sangramento (%)	Número de pacientes com decréscimo de sangramento (%)	Efeitos adicionais	Complicações
Histerectomia	100	100	Contracepção; tratamento da dismenorréia	Várias em um terço das pacientes
Ablação endometrial	80-94	75		Taxa de complicações de 0-13%
SIU-Lng	79-97	98	Contracepção; tratamento da dismenorréia, tratamento da TPM	Alteração de sangramento, raros efeitos hormonais sistêmicos adversos
Progestágeno oral contínuo ou 21 dias/mês	87*	86	Tratamento de dismenorréia, contracepção?	Vários efeitos adversos: náusea, edema, mastalgia
Contraceptivo oral combinado	20-50	50	Contracepção; tratamento da dismenorréia, tratamento da TPM	Vários efeitos adversos: náusea, edema, mastalgia, cefaléia
Ácido tranexâmico	20-60	56		Raramente dor abdominal, náusea, diarreia
Anti-inflamatório não hormonal	20-50	50	Tratamento de dismenorréia	Raramente dor abdominal, náusea, diarreia
Análogo de GnRH	acima de 90	acima de 90		Sintomas pós-menopausais, risco de osteoporose
Progestágeno cíclico na fase lútea	0-10	18		Náusea, edema

*Somente um estudo. SIU-Lng, sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; GnRH, hormônio estimula dor de gonadotrofina; TPM, tensão pré-menstrual

3.2. Artigo 2



The Journal of Reproductive Medicine®

**You have successfully submitted your manuscript
via the Rapid Review system.**

Your Manuscript Number (MS #) is: JR-07109-11, Version 1

Take note of these numbers for future reference.

You can log on to Rapid Review at any time to see the current status of your manuscript(s).

If you wish to contact the journal office, here's how:

Journal of Reproductive Medicine

8342 Olive Boulevard, St. Louis, MO 63132-2314

Phone: 314-991-4588

FAX: 1-314-991-4654

Email: editassist@reproductivemedicine.com

Thank You for Using the Rapid Review System!

Comparison of Low-Dose Tranexamic Acid and Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in the Management of Dysfunctional Uterine Bleeding

Miriam Siesler Nóbrega Belisiário, MD

Luis Bahamondes, MD PhD

Maria Valéria Bahamondes, MD

Daniela Angerame Yela Gomes, MD PhD

Kelly Cristine Hirose Marques Pereira,

Ilza Maria Urbano Monteiro, MD PhD

Author for correspondence:

Ilza Maria Urbano Monteiro, PhD

University of Campinas (Unicamp), School of Medicine, department of Obstetrics and Gynecology, Campinas, SP, Brazil.

R. Alexandre Flemming, 101, Cidade Universitária, CEP 13084-881
Campinas, São Paulo, Brasil.

Fone: 55 19 35217087

Email: ilza@unicamp.br

Synopsis: This prospective, randomized study evaluated the efficacy, tolerability and satisfaction in thirty-four women with dysfunctional uterine bleeding, treated with low dose tranexamic acid or levonorgestrel-releasing intrauterine system.

Abstract:

Objective: To evaluate acceptability, efficacy and tolerance of low dose tranexamic acid and the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the management of dysfunctional uterine bleeding (DUB).

Study Design: In this prospective randomized study, women diagnosed with DUB ("Pictorial Blood Assessment Chart" (PBAC) ≥ 100) were randomly treated with tranexamic acid (1.5g/day, for 5 days) or LNG-IUS for six months. Ranges in the PBAC score and side effects were evaluated at 1 month, 3 and 6 months. In addition, levels of hemoglobin, hematocrit and satisfaction of the patient were assessed at the end of the study.

Results: Three hundred and fifty-three (353) patients were examined and 34 were randomly assigned (17 to each group). A reduction in the mean bleeding score and increase in hemoglobin and hematocrit levels were significantly higher in the group treated with LNG-IUS compared with the group treated with tranexamic acid. There was no statistically significant difference in relation to satisfaction and 70.6% of patients in the tranexamic acid group were satisfied despite a 65% reduction in PBAC in the sixth month of treatment. Severe side effects were not observed in either group.

Conclusion: The levonorgestrel intrauterine system was more effective, but the tranexamic acid may be a safe option, reducing blood loss by about 65% and providing a greater satisfaction in the management of DUB.

Keywords: Dysfunctional uterine bleeding, menorrhagia, levonorgestrel-releasing intrauterine system, tranexamic acid, antifibrinolytic.

INTRODUCTION

Menorrhagia is one of the most common complaints in the gynecologic office, occurring in approximately 30% of women of reproductive age(1-3). However, 45% of these women actually have moderate or light menstrual bleeding, lower than 80ml. Heavy menstrual bleeding was classically defined as menstrual blood loss of at least 80mL per cycle by Hallberg in 1966(4-6). Despite this fact, these women are treated as if they had heavy uterine bleeding and some even undergo surgical treatment, since this bleeding interferes with their quality of life(7). The prevalence of uterine bleeding ranges from 4-27%, depending on how the bleeding was evaluated. In cases assessed objectively, there was a lower prevalence of uterine bleeding(8,9).

Nevertheless, it should be considered that the development of anemia or other hemodynamic alterations are not the only reasons for impaired quality of life in modern women. These women do not accept the emphasis placed on blood loss by the physician without considering the repercussion of uterine bleeding on their quality of life, like the symptoms and functional capacity during their menstrual period(10).

The most reliable method to assess menstrual blood loss is the alkaline hematin method, in which blood is collected from the sanitary napkins used(7). This method is too complex to perform in daily clinical practice. A diagram using an illustrated table named "*Pictorial Blood Assessment Chart*" (PBAC) showed a good correlation with the alkaline hematin test. It is a simple, inexpensive method with reasonable accuracy that patients find easy to use(11)

In the United States of America only the use of slow-releasing tranexamic acid (Lysteda™ (Ferring Pharmaceuticals, Parsippany, New Jersey, USA) and levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) are approved by the FDA for

the management of dysfunctional uterine bleeding (DUB). In Europe, Latin America and Asia, however, other clinical treatments have been used, such as nonsteroidal antiinflammatory agents, oral contraceptives and tranexamic acid(12).

Tranexamic acid is a *trans* isomer of 4-amino-methyl-cyclohexane carboxylic acid derived from lysine. It exerts an antifibrinolytic effect by reversibly blocking the lysine binding sites on plasminogen and plasmin, competitively inhibiting both the activation and action of plasmin. Its action occurs at a later phase of clot formation, prolonging the time for the fibrin mesh to dissolve and preserving the clot(13).

The effect of tranexamic acid on endometrial fibrinolytic enzymes, inhibiting fibrin dissolution on the vascular layer of the endometrium is probably responsible for its success in the treatment of menorrhagia(14). This medication has not produced important side effects in various studies(15-19).

The LNG-IUS has been shown to be highly effective in the treatment of DUB, reducing menstrual blood flow between 65 and 97% and improving hemoglobin levels(20-30) Despite the recommendation that the LNG-IUS is the best treatment for DUB, some women resist using this drug. Clinical treatment may then be performed with other drugs, such as tranexamic acid. To assess its acceptability, effectiveness and tolerance we conducted this study, comparing tranexamic acid with the LNG-IUS during six months of treatment.

MATERIAL AND METHODS

This was a randomized, prospective study conducted in the University of Campinas (UNICAMP), School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Campinas, SP, Brazil, (UNICAMP) from February 2009 to October

2010. This study was approved by the Research Ethics Committee of UNICAMP. A written free informed consent was obtained from all patients before the research was begun.

Women aged between 18 and 45 years with dysfunctional uterine bleeding (PBAC ≥ 100) were recruited to participate in this study. Exclusion criteria included women with uterine myoma (except subserous myoma smaller than two centimeters in size), endometrial polyps, hematologic disorders, other chronic diseases such as liver disease, diabetes mellitus, uncontrolled arterial hypertension, kidney disease, use of any hormone therapy less than six months before the study, women who never had sexual intercourse or had any contraindication for the use of LNG-IUS or tranexamic acid.

All eligible patients completed the PBAC during two previous menstrual cycles before randomization. Measurement of FSH, LH, Prolactin, TSH and free T4 levels, complete blood count and coagulation studies were ordered. Transvaginal ultrasound in the first phase of the cycle, diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy were performed. All patients had normal exams (except hemoglobin or hematocrit) and a PBAC higher than 100 in both cycles. Patients with no abnormal tests other than altered Hb/Hct and scores were selected.

After screening, women randomly assigned to the LNG-IUS group had this system inserted during menstruation (day 1 of the research). Those receiving tranexamic acid were instructed to start medication on the first day of menstruation, using a dose of 1.5g daily (500mg/3x day) during five days (day 1 of the research was considered the first day of menstruation of the first cycle with medication). All women were instructed to keep a menstrual calendar and record blood loss

(PBAC). On a return monthly visit to the Menorrhagia Outpatient Clinic, consistency of the calendar was checked and women responded to questions about side effects and adequate drug use. The first, third and sixth month after the beginning of the study were considered assessment points. On the last visit to the clinic, women answered questions about the satisfaction derived from the treatment (unsatisfied, satisfied or very satisfied).

Three hundred and fifty-three (353) patients were seen in this outpatient clinic during the study period. Of these patients, 95 were excluded from the study on the first consultation by presented organic causes (myomas, endometriosis, for example). The remaining patients were clinically evaluated and possible causes of menorrhagia were investigated (Fig). Of the patients who entered the study, 19 patients were randomly assigned to each group. Of the 19 patients assigned to use the LNG-IUS, two patients were excluded (one became pregnant before insertion of the intrauterine system and the other did not return for insertion). Of the 19 patients assigned to use tranexamic acid, two did not return after randomization. Contact with these patients was lost.

RESULTS

The groups were similar regarding sample characteristics and no statistically significant differences were found between these groups (Table I). Concerning the pathological results of the endometrial biopsies, in our study we had 19 cases of insufficient material, 15 cases of proliferative endometrium, 3 cases with secreting endometrium and one with endometrial glandular epithelium without alterations.

Table II shows the bleeding score, hemoglobin e hematocrit in both groups treated. A reduction in the PBAC was observed as early as the first month of treatment in both groups and it was significantly higher in the group using LNG-IUS. This difference was maintained at three and six months. The group treated with LNG-IUS had a statistically significant difference in the reduction of mean bleeding score compared to the group treated with tranexamic acid in all determined periods of the study. With 6 months of treatment, the group treated with LNG-IUS had a mean bleeding score of 15.2 while the group treated with tranexamic acid had a mean bleeding score of 110.

The percentage of reduction in bleeding scores was 50-65% in the tranexamic acid group (54%, 51% and 65% at 1, 3 and 6 months, respectively) and 70.6% in the LNG-IUS group as early as the first month. This reduction progressively increased at 3 and 6 months (85.4% and 94.5%, respectively). Although lower than in the LNG-IUS group, there was a decrease in the PBAC in the tranexamic acid group, which was statistically significant over treatment time. On average, patients using LNG-IUS had bleeding scores below 100 (94.1% at 6 months-data not shown). A value above 100mL characterizes a clinical picture of bleeding. The same did not occur with tranexamic acid users, where only half of the cases decreased to below 100 (data not shown).

The group treated with tranexamic acid had a lower mean blood loss at one and three months of treatment, compared to the group treated with LNG-IUS (6.64 and 6.11 against 12.7 and 7.8 respectively). In the sixth month, the mean was 6.18 and 4.29 for tranexamic acid and LNG-IUS, respectively.

Studying the variables hemoglobin and hematocrit, there was a slight increase in the mean value. However, the difference was statistically significant in both groups (Table II).

Although there were differences between both groups regarding blood loss, women reported being satisfied with treatment in both groups (52.9% and 70.6%, LNG-IUS and tranexamic acid, respectively). None of the women reported being very satisfied in the tranexamic acid group (as opposed to 35.3% of LNG-IUS users).

During the study no deaths or severe side effects occurred. There were no reports of LNG-IUS expulsion or uterine perforation during insertion of the device. Regarding the gastrointestinal effects, such as diarrhea (two users of tranexamic acid after one month of treatment) and nausea (one patient in each group after one month), there were no statistically significant differences between both groups. The LNG-IUS group had more frequent pelvic pain/dysmenorrhea, with a statistically significant difference in the first and third month of treatment. There was no difference after 6 months of use. In the first return visit, nine (52.9%) patients using LNG-IUS reported experiencing pelvic pain, while only two (11.8%) patients using tranexamic acid presented with this complaint (p 0.0255). After 3 months, this number was reduced to 7 (41.2%) patients and in 6 months it decreased to 3 (17.7%). In the sixth month, there were more complaints in the group using tranexamic acid, although there was no statistical difference (p 0.688).

Three patients had related mastalgia after one month in the LNG-IUS group and only one in the tranexamic group (p 0.6012). Only one patient complained of acne after three and six months in the LNG-IUS group (p 1.0).

Spotting occurred only in the group of LNG-IUS users. In the first month of use, nine (52.9%) patients reported this symptom. In the third month, six (35.3%) reported the symptom and in the sixth month eight (47%) patients described the symptom.

After the end of the study, of the patients using tranexamic acid, 6 wished to continue with the medication, 8 wanted to use LNG-IUS and 2 underwent hysterectomy. Of the patients using the LNG-IUS, all wanted to continue using the device, one patient described not feeling well when experiencing amenorrhea, but preferred to continue using the system after her doubts were elucidated by the researcher.

DISCUSSION

Our study showed that tranexamic acid caused a 65% to 94.5% reduction in blood loss, as observed by the PBAC in LNG-IUS users which was a statistically significant difference). An increase in hemoglobin and hematocrit levels in both groups was also observed. Previous studies with LNG-IUS showed similar results(20,22,26,31). Concerning tranexamic acid, there was a maximum reduction in blood loss of 65%, consistent with the results of other previous studies(14,15,18,19,32-34). This fact allows us to state that a dose of 1.5g daily used during the first 5 days of menstruation achieves the efficacy observed by studies using a higher dose and confirms the result observed with a dose of 1.0g daily(35).

With use of tranexamic acid, there is a significant decrease in the levels of the inhibiting antigen of plasminogen activator-type 1 and plasminogen

activator antigen(14). It has proved to be safe and effective, improving the quality of life in these women(16,19,32,33,36).

This study included only women who did not exhibit an organic cause of bleeding, characterizing dysfunctional uterine bleeding. All patients underwent a full investigation, including a physical, laboratory and ultrasound examination; as well as hysteroscopy with endometrial biopsy.

Although the LNG-IUS was more efficient, the satisfaction gained from its use was also considerably high (70.6%) despite not achieving a PBAC score below 100. This reinforces the fact that subjective complaints are not always consistent with objective assessments performed in studies. Therefore, patient complaint should be the main element in the management of uterine bleeding, since it causes a negative impact on the professional and social life of a patient. Despite this, an instrument of easy application such as the PBAC that enables us to follow treatment results, discussing them with the patient seems to be extremely useful.

We must consider a new definition of excessive menstrual bleeding proposed by the NICE guideline, based on the impact on quality of life above blood loss measurement:

“Heavy menstrual bleeding should be defined as excessive menstrual blood loss which interferes with the woman’s physical, emotional, social, and material quality of life, and which can occur alone or in combination with other symptoms. Any interventions should aim to improve quality of life measures.”(8).

Side effects were less frequent and similar in both groups, except for pelvic pain/dysmenorrhea and spotting in the LNG-IUS group. There were no cases of thromboembolic phenomenon in this study and in the literature there is

no increase in this event even in doses higher than those used in our study(15-17,37,38). The low dose of tranexamic acid used may be the reason for the few side effects, making it more convenient to take the drug.

None of the patients abandoned the treatment, despite the side effects reported. This fact may have been influenced by the counseling given by the same researcher during medical consultations. Perhaps in routine clinical practice and with assessment of a greater number of patients, discontinuation rates may be even higher.

We must also consider that dysfunctional uterine bleeding is a disorder without a known cause. Some studies indicate an increase in fibrinolysis(39) and use of an antifibrinolytic may be the most objective treatment in these cases. Low-dose tranexamic acid was shown to have good tolerability and considerable efficacy. An accurate diagnosis should be sought, especially of hemostatic alterations, such as fibrinolysis.

One of the advantages of using tranexamic acid is the lack of interference with the menstrual cycle. Bleeding is reduced in the first month of drug use and blood loss does not occur outside the menstrual cycles. We should highlight that when these patients seek medical care they have a long history of bleeding complaint. The global quality of life in these women is impaired, especially sexual. One might assume that tranexamic acid can be used as an immediate treatment before trying LNG-IUS, which has a higher rate of spotting and discomfort at the beginning of treatment.

This study has limitations due to the short follow-up period and a small number of cases. Nevertheless, its aim was to evaluate women with dysfunctional uterine bleeding with no organic cause to better evaluate the results.

In view of the difficulty in lowering hysterectomy rates, the increase in clinical treatment options may delay or even prevent any invasive technique, whether it is surgical or not. Hormone use (even the LNG-IUS) may be contraindicated in some patients, such as breast cancer patients, systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome or patients that have no courage to use intrauterine devices.

The fact is that many women still undergo hysterectomy when conservative treatments such as LNG-IUS and endometrial ablation are a failure. There was an initial decrease in hysterectomy rates, which does not seem to be progressive. A study in a tertiary service showed a decrease in hysterectomy rate as an initial proposal for the management of DUB, from a period of 1995-2004, with a decrease from 40.6% to 31.4% ($p=0.05$). The rate of total hysterectomy for treatment of DUB remained the same during this period(40).

Perhaps dysfunctional uterine bleeding should be considered a chronic disease. Although it may not have a cure, there is still control of the disease, changing the paradigm of what a definitive solution should be to patients and physicians. Perhaps the chronic use of drugs that have a good tolerance profile is a more accepted approach and surgery would be indicated in cases where there is clinical compromise.

REFERENCES

1. McPherson A, Andersson ABM, editors. Women's problems in general practice. Oxford: Oxford University Press, 1983. p. 70-5.

2. Ress MC. Role of menstrual blood loss measurements in management of complaints of excessive menstrual bleeding. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98:327-8.
3. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108:74-86.
4. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss – a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1966;45:320-51.
5. Chimbira TH, Anderson ABM, Tumbull AC. Relation between measured menstrual blood loss and patient's subjective assessment of loss, duration of bleeding, number of sanitary towels used, uterine weight and endometrial surface area. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:603-609.
6. Higham J, Shaw RW. Clinical associations with objective menstrual blood volume. *Eur J Obstet Gynecol.* 1999;82:73-6.
7. Fraser IS, McCarron G, Markham R. A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149:788-93.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence: Heavy menstrual bleeding guideline. RCOG Press at the Royal College of Obstetrics and Gynaecologists. London, UK (2007).

9. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia II: is the 80-mL blood loss criterion useful in management of complaint of menorrhagia? *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1224-9.
10. O'Flynn N, Britten N. Menorrhagia in general practice-disease or illness. *Soc Sci Med*. 2000;50(5):651-61.
11. Higham JM, O'Brien PMS, Shaw RW. Assessment of blood loss using a pictorial chart. *Br. J. Obstet Gynaecol*. 1990;97:734-9.
12. Hurskainen R, Grenman S, Komi I, Kujansuu E, Luoto R, Orrainen M et al. Diagnosis and treatment of menorrhagia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(6):749-57.
13. Astedt B. Clinical pharmacology of tranexamic acid. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1987;137:22-5.
14. 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.
15. Kriplani A, Kulshrestha V, Agarwal N, Diwakar S. Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26(7):673-8.
16. Srinil S, Jaisamram U. Treatment of idiopathic menorrhagia with tranexamic acid. *J. Med. Assoc Thai*. 2005;88(2):S1-6.
17. Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other

- drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. *Br J Obstet Gynaecol*. 2009;116(1):91-7.
18. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs*. 2003;63(13): 1417-33.
 19. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Review. CD000249. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000.
 20. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(8):690-4.
 21. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104: 614-6.
 22. Irvine GA, Cameron IT. Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1999;13(2): 189-202.
 23. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108:74-86.
 24. Wildemeersch D, Rowe PJ. Assessment of menstrual blood loss in women ideopathic menorrhagia using the frameless levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2004;70:165-8.
 25. Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1361-3.
 26. Robins JC. Therapies for the treatment of abnormal uterine bleeding. *Curr Womens Health Rep*. 2001;1(3):196-201.

27. Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, Lukkari-Lax E, Muysers C, Jensen JT. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;116(3):625-32.
28. 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.
29. Gupta B, Mittal S, Misra R, Deka D, Dadhwal V. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding. *Int J Obstet Gynecol.* 2006;95: 261-266.
30. Reid PC, Virtanen-Kari S. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *Br J Obstet Gynaecol.* 2005;112:1121-5.
31. 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(4):963-9.
32. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ.* 1996;313(7057):579-82.

33. Winkler UH. The effect of tranexamic acid on the quality of life of women with heavy menstrual bleeding. *Eur J Gynecol Reprod Biol.* 2001;99(2):238-43.
34. Gultekin M, Diribas K, Buru E, Gökçeoglu MA. Role of a non-hormonal oral anti-fibrinolytic hemostatic agent (tranexamic acid) for management of patients with dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2009;36(3):163-5.
35. Lin X, Gao ES, Li D, Zhang M, Dou LX, Yuan W. Preventive treatment of intrauterine device-induced menstrual blood loss with tranexamic acid in Chinese women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(9): 1126-9.
36. 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.
37. Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of Menorrhagia with Tranexamic Acid. A Double-blind Trial. *BMJ.* 1970;4:214-216.
38. Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS: A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 2: in excessive or heavy menstrual bleeding. *Drug Saf.* 2008;31(4):275-282.
39. Gleeson NC, Devitt M, Sheppard BL, Bonnar J. Endometrial fibrinolytic enzymes in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding. *BJOG.* 1993;100(8):768-71.
40. Dongem H, Merwe AG, Kroon CD, Jansen FW. The impact of alternative treatment for abnormal uterine bleeding on hysterectomy rates in a tertiary referral center. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009 Jan-Feb;16(1):47-51.

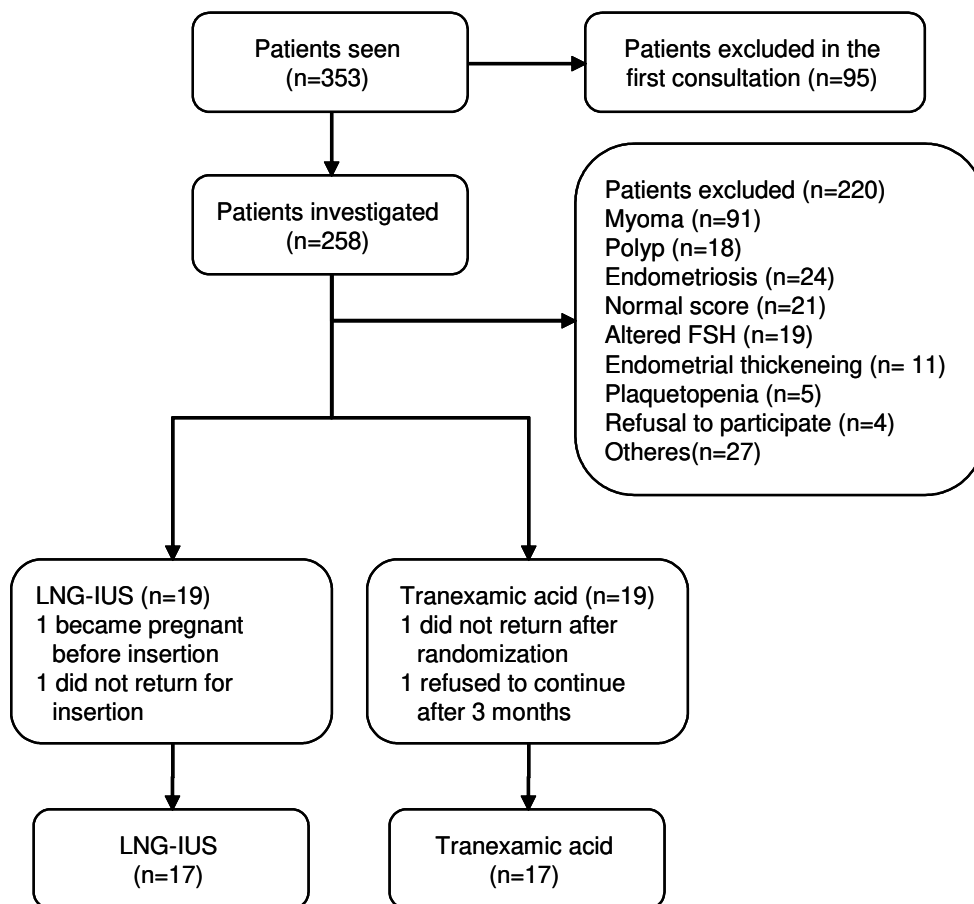


Figure. Flowchart of patients according to study

Table I – Sample characteristic: Mean, median and standard deviation of the variables in the group treated with tranexamic acid and LNG-IUS

Variables	Tranexamic acid			LNG-IUS			P=	value
	Mean	Standard Deviation	Median	Média	Standard Deviation	Median		
Age (yrs)	37.6	3.9	38	37.7	4	39	0.9658	
Duration of flow (d)	7.5	1.9	7	7.9	1.6	8	0.5553	
Freq of flow (d)	26.5	4.3	28	27.5	3.2	28	0.72	
Time of bleeding (mo)	48.7	55.5	24	32.3	31.1	24	0.4699	
BMI	28	4.3	27.6	28.6	5.1	28.1	0.7175	

(yrs):years; (d):days; (mo):months; freq:frequency; time of bleeding: time of patient's complaint of bleeding;
BMI: body mass index

Table II – Score values, hemoglobin and hematocrit at 1 month, 3 months and 6 months of treatment, in both groups

Measurement	LNG-IUS Group		TRX Group		p-value	p-value
	mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation	Group effect	Time effect
Score					0.0001	0.0083
Initial	275.5	129.4	316.94	180.22		
1 month	81.0	115.4	145.47	88.41	0.0002	0.0045
3 months	40.1	75.3	155.41	119.5	0.0172	0.0020
6 months	15.2	28.2	110.75	66.5	0.0092	0.0083
Hb					< 0.0001	0.0353
Initial	13.2	1.2	12.6	1.6		
Final	13.3	1.1	12.3	1.7		
Ht					<0.0001	0.0402
Initial	39.8	3.2	37.9	3.4		
Final	40.4	3.2	37.7	3.9		

4. Discussão

Inicialmente, as mulheres que apresentavam sangramento menstrual aumentado, eram atendidas em vários locais do CAISM-UNICAMP, como Pronto Atendimento, Ambulatório de Ginecologia Geral, Ambulatório de Gineco-endócrino. Com a realização do estudo foi possível organizar o atendimento a estas pacientes, a partir da implantação do Ambulatório de Menorragia, com investigação e tratamento baseados nos protocolos atuais.

Foi observado durante o estudo que as mulheres que chegavam ao Ambulatório de Menorragia do CAISM-UNICAMP com queixa de sangramento uterino excessivo já apresentavam esta queixa há bastante tempo (média de tempo de sangramento 48 e 32 meses, ácido tranexâmico e SIU-LNG, respectivamente) e haviam percorrido diversos serviços médicos, principalmente pronto atendimento, sendo tratadas sem nenhum protocolo, com as medicações mais variadas, conforme a experiência de cada profissional. Há grandes evidências de que muitos médicos não necessariamente prescrevem os mais efetivos tratamentos e a

medicina baseada em evidência não somente aplica o tratamento efetivo como também orienta o seu uso racional para um tratamento global do paciente(68).

Neste Ambulatório instituímos o uso da tabela ilustrativa, o PBAC, como um instrumento para auxiliar no diagnóstico e que nos permite acompanhar os resultados do tratamento, bem como discutí-los com a paciente. É um método de mensuração de perda sanguínea fácil de ser utilizado, simples, sem custo e com boa acurácia, que melhorou o nosso padrão de atendimento.

Devido a esta alta frequência e dificuldade no seu manuseio elaboramos um protocolo de atendimento a estas mulheres no Centro de Atenção Integrada à Saúde da Mulher, da Universidade Estadual de Campinas.

Optamos por comparar o ácido tranexâmico por ser de uso oral, sem necessidade de nenhum procedimento invasivo, de uso domiciliar, com autonomia da paciente, com o tratamento que tem sido considerado de escolha para tratamento de HUD, que é o SIU-LNG. Embora o SIU-LNG confirmou os resultados a performance do ácido tranexâmico pode ser considerada relativamente boa, pois o grau de satisfação foi entorno de 70%.

Nosso estudo mostrou que o ácido tranexâmico apresentou redução na perda sanguínea, observada através do PBAC, de 65% contra do 94,5% das usuárias do SIU-LNG (diferença estatisticamente significativa). Também se notou aumento nos níveis de hemoglobina e hematócrito nos dois grupos. Estudos anteriores com o SIU-LNG mostraram resultados semelhantes(50,69-71). Com relação ao ácido tranexâmico, houve redução de 65% no máximo,

condizente com outros estudos anteriores(22,33-35,37,38,72). Este fato nos permite dizer que a dose utilizada de 1,5g/dia durante os primeiros cinco dias da menstruação atinge a eficácia observada por estudos que utilizaram uma dose maior e confirma o observado com a dose de 1,0g por dia(39).

Em nosso estudo foram incluídas apenas mulheres que não apresentavam causa orgânica para o sangramento, que caracteriza hemorragia uterina disfuncional. Todas as pacientes foram submetidas a uma investigação completa, que incluiu exame físico, laboratorial, ecográfico e histeroscopia com biópsia de endométrio.

Apesar do SIU-LNG ter sido mais eficiente, o grau de satisfação com ácido tranexâmico também foi consideravelmente elevado (70,6%) apesar de não ter alcançado o escore do PBAC abaixo de 100. Este fato reforça que a queixa da paciente nem sempre é condizente com as avaliações objetivas dos estudos. Por este motivo, esta queixa deve ser o elemento principal no manejo da hemorragia uterina, já que causa impacto negativo em sua vida profissional e social.

Devemos considerar a proposta do NICE guideline sobre uma nova definição de sangramento menstrual excessivo, baseada no impacto na qualidade de vida acima da mensuração da perda sanguínea:

“Sangramento menstrual excessivo deveria ser definido como perda sanguínea excessiva que interfere com a qualidade de vida nos aspectos físico, emocional, social e material, e que pode ocorrer sozinha ou em combinação com outros sintomas. Qualquer intervenção pretenderia melhorar a qualidade de vida.”(12)

Os efeitos colaterais foram pouco frequentes e semelhantes nos dois grupos, exceto pela dor pélvica/dismenorréia no grupo SIU-LNG (52,9% no primeiro mês) e spotting no grupo SIU-LNG. Não houve nenhum caso de fenômeno tromboembólico neste estudo, bem como a literatura não tem mostrado aumento deste evento mesmo em doses maiores da que utilizamos(23,32,37,40,73). A baixa dose utilizada do ácido tranexâmico pode ter sido a razão para poucos efeitos colaterais, além de ter aumentado a comodidade na tomada da medicação. Apesar deste medicamento ser considerado barato, para a população carente de nosso país esse tratamento pode ser inviável, caso não seja disponibilizado pelo serviço público de saúde.

Nenhuma paciente abandonou o tratamento apesar dos efeitos colaterais referidos. Este fato pode ter sido influenciado pelo acolhimento apresentado durante as consultas realizado sempre pela pesquisadora. Talvez na prática clínica e com número maior de pacientes o número de descontinuação seja maior.

Devemos ponderar também que a hemorragia uterina disfuncional é um distúrbio sem causa conhecida. Alguns estudos apontam para o aumento da fibrinólise(24) e usar um anti-fibrinolítico pode ser a forma mais objetiva para se tratar esses casos.

Uma das vantagens do uso do ácido tranexâmico é a não interferência no ciclo menstrual, com redução já desde o primeiro mês de uso sem provocar sangramento fora do período menstrual. Devemos ressaltar que estas pacientes chegam ao serviço médico com queixa de sangramento há um longo tempo e com comprometimento em sua qualidade de vida de uma forma geral e principalmente sexual. É possível imaginar que o ácido tranexâmico poderia ser um tratamento

a ser estabelecido de imediato, antes de se tentar, por exemplo, o SIU-LNG, que em nosso país não está disponível pelo Sistema Único de Saúde.

A demora na resolução dos casos de sangramento uterino se traduz em um grande desgaste financeiro, emocional e com grande custo social (faltas no trabalho, limitação física das pacientes, que acabam evitando sair de casa nos dias de maior sangramento). Estes desconfortos geram muito stress e, talvez, ao uso do ácido tranexâmico de imediato poderia determinar uma resolução (mesmo que parcial) destes problemas. Esta poderia ser uma conduta interessante antes mesmo de se optar pelo uso do SIU-LNG. Sabe-se que nos meses iniciais o SIU-LNG provoca em muitas mulheres spotting frequente e desconforto, como dor pélvica. Talvez estes efeitos fossem mais tolerados se a paciente já tivesse um período de melhora anterior com o ácido tranexâmico.

Outro fator a se considerar é a queixa menstrual e as mulheres poderiam ser tratadas de forma mais individualizada, de acordo com o padrão de sangramento. As pacientes que apresentassem sangramento abundante com curta duração se beneficiariam com o uso do ácido tranexâmico, pois continuariam sangrando por poucos dias e com menor intensidade. Provavelmente para este grupo esta seja a melhor opção de tratamento em comparação, com as pacientes que apresentam, além do aumento na quantidade do sangramento, um aumento no número de dias, ou mesmo encurtamento dos ciclos.

Apesar dos tratamentos disponíveis, principalmente com uso do SIU-LNG, a taxa de histerectomia por doença benigna não diminuiu significativamente⁽⁷⁴⁾ e diante desta dificuldade em se baixar as taxas de histerectomia, o aumento no

leque de tratamento clínico pode retardar ou até mesmo evitar qualquer técnica invasiva, seja ela cirúrgica ou não.

O fato é que muitas mulheres ainda são submetidas à histerectomia quando os tratamentos conservadores, como o SIU-LNG e a ablação de endométrio falham. Houve uma diminuição inicial nas taxas de histerectomia, que parece não ser progressiva. Estudo em serviço terciário mostrou uma diminuição na taxa de histerectomia como proposta inicial para tratamento de HUD, no período de 1995-2004, com queda de 40,6% para 31,4% ($p=0,05$), a taxa de histerectomia total para tratamento de HUD permaneceu a mesma neste período(74).

Ressaltamos que algumas pacientes apresentam contraindicação para uso de hormônios, mesmo o SIU-LNG, como por exemplo, no câncer de mama, e o ácido tranexâmico se torna a melhor opção terapêutica nestes casos.

Talvez devêssemos considerar a hemorragia uterina disfuncional como uma doença crônica, que pode não ter cura, mas ter controle e mudar o paradigma que as pacientes e os médicos tem de que a resolução deve ser definitiva. Talvez o uso crônico de drogas com boa tolerância possa ser aceito melhor, e a cirurgia utilizada em casos onde há comprometimento clínico.

Em conclusão nosso estudo reforçou a importância de se oferecer outros métodos, como o ácido tranexâmico, para tratamento da HUD, além do mais efetivo (SIU-LNG), que infelizmente não é oferecido pelo SUS, na tentativa de se evitar a histerectomia por falha de tratamento. Pudemos também observar a necessidade de se organizar este atendimento, considerado ainda um problema genérico em

ginecologia e tratado muitas vezes de forma empírica. Esta diferenciação e centralização no atendimento com o Ambulatório de Menorragia pode, a princípio, ajudar a conhecer melhor os casos, bem como facilitar o estudo das repercussões da hemorragia uterina na vida da mulher, como por exemplo, o comprometimento do comportamento sexual e seu relacionamento com o parceiro.

Atualmente o Ambulatório de Menorragia tem recebido mulheres de vários locais, inclusive de cidades adjacentes à Campinas. Neste sentido, vários estudos estão sendo elaborados para serem desenvolvidos neste setor, com grandes possibilidades de melhor compreensão da hemorragia uterina, bem como de seu diagnóstico preciso e de suas possibilidades terapêuticas.

5. Conclusões

- O SIU-LNG obteve uma redução maior do escore de sangramento menstrual (85-94,5%, 3 e 6 meses, respectivamente) comparado com ácido tranexâmico (51-65%, 3 e 6 meses, respectivamente).
- Dor pélvica/dismenorréia foi o efeito adverso mais comum e aconteceu em 52,9 e 41,2% das pacientes em uso do SIU-LNG, ao primeiro e terceiro mês de tratamento, respectivamente. Esta queixa não foi significativa no grupo em uso de ácido tranexâmico. Não houve efeitos colaterais importantes em nenhum dos dois grupos tratados.
- Houve um elevado grau de satisfação nas pacientes ao final do estudo em uso de ácido tranexâmico (70,6% versus 88,2% do SIU-LNG).

6. Referências Bibliográficas

1. Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG, Broder MS, Fraser IS. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2269-80.
2. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss – a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1966;45:320-51.
3. American College of Obstetrics and Gynecology. Dysfunctional uterine bleeding. *Tech Bull*. 1982;66:5.
4. Nagele F, O'Connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H, Magos A. 2500 outpatient diagnostic hysteroscopies. *Obstet Gynecol*. 1996;88:87-92.
5. Vercellini P, Cortesi I, Oldani S, Moschetta M, De Giorgi O, Crosignani PG. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. *Hum Reprod*. 1997;12:1768-71.
6. McPherson A, Andersson ABM, editors. *Women's problems in general practice*. Oxford: Oxford University Press, 1983. p. 70-5.
7. Ress MC. Role of menstrual blood loss measurements in management of complaints of excessive menstrual bleeding. *BJOG*. 1991;98:327-8.

8. 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;108:74-86.
9. Chimbira TH, Anderson ABM, Tumbull AC. Relation between measured menstrual blood loss and patient's subjective assessment of loss, duration of bleeding, number of sanitary towels used, uterine weight and endometrial surface area. *BJOG*. 1980;87:603-609.
10. Higham J, Shaw RW. Clinical associations with objective menstrual blood volume. *Eur J Obstet Gynecol*. 1999;82:73-6.
11. Fraser IS, McCarron G, Markham R. A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;149:788-93.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence: Heavy menstrual bleeding guideline. RCOG Press at the Royal College of Obstetrics and Gynaecologists. London, UK (2007).
13. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia II: is the 80-mL blood loss criterion useful in management of complaint of menorrhagia? *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1224-9.
14. O'Flynn N, Britten N. Menorrhagia in general practice-disease or illness. *Soc Sci Med*. 2000;50(5):651-61.
15. Higham JM, O'Brien PMS, Shaw RW. Assessment of blood loss using a pictorial chart. *BJOG*. 1990;97:734-9.
16. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Hemorragia Uterina Disfuncional. In: Speroff L. *Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade*, São Paulo, Manole, 1995, p. 555-72.

- 17.Chen BH, Giudice LC. Dysfunctional Uterine Bleeding. West J Med. 1998;169:280-4.
- 18.Livingstone M, Fraser IS. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. Hum Reprod Update. 2002(Jan-Feb);8(1):60-7.
- 19.Fraser IS, Hickey M, Song JY. A comparison of mechanisms underlying disturbances of bleeding caused by spontaneous dysfunctional uterine bleeding or hormonal contraception. Hum Reprod. 1996(Oct);11 Suppl2:165-78.
- 20.Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. Lancet. 1998; 261:485-9.
- 21.Dockeray CJ, Sheppard BL, Daly L, Bonnar J. The fibrinolytic enzyme system in normal menstruation and excessive uterine bleeding and the effect of tranexamic acid. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1987;24(4):309-18.
- 22.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.
- 23.Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS: A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 2: in excessive or heavy menstrual bleeding. Drug Saf. 2008;31(4):275-282.
- 24.Gleeson NC, Devitt M, Sheppard BL, Bonnar J. Endometrial fibrinolytic enzymes in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding. BJOG. 1993;100(8):768-71.
- 25.Karim S M M . Clinical applications of prostaglandins in Obstetrics and gynaecology. In Karim S.M.M.(ed) Cervagrm:A New Prostaglandin in Obstetricsand Gynaecology. MTP Press Lancaster, UK, pp 15-34.

26. Cameron IT, Davenport AP, Brown MJ, Smith SK. Endothelin 1 stimulates PGF2 release from human endometrium. Prostaglandin Leukotr Essenr Fatty Acids. 1991;42:155-88.
27. Hickey M, Fraser IS. The structure of endometrial microvessels. Human Reproduction. 2000;15(Suppl 3):57-66.
28. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. BJOG. 1981;88(4):434-42.
29. Halbe HW, Sakamoto LC. Hemorragia Uterina Disfuncional. In: Halbe HW. Tratado de Ginecologia. São Paulo, Roca, 1998, p 1188- 201.
30. Hurskainen R, Grenman S, Komi I, Kujansuu E, Luoto R, Orrainen M et al. Diagnosis and treatment of menorrhagia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(6):749-57.
31. Astedt B. Clinical pharmacology of tranexamic acid. Scand J Gastroenterol Suppl. 1987;137:22-5.
32. Srinil S, Jaisamram U. Treatment of idiopathic menorrhagia with tranexamic acid. J Med Assoc Thai. 2005;88(2):S1-6.
33. Winkler UH. The effect of tranexamic acid on the quality of life of women with heavy menstrual bleeding. Eur J Gynecol Reprod Biol. 2001; 99(2):238-43.
34. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: radomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. BMJ. 1996;313(7057):579-82.

35. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Review. CD000249. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000.
36. 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.
37. Kriplani A, Kulshrestha V, Agarwal N, Diwakar S. Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26(7):673-8.
38. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs*. 2003;63(13):1417-33.
39. Lin X, Gao ES, Li D, Zhang M, Dou LX, Yuan W. Preventive treatment of intrauterine device-induced menstrual blood loss with tranexamic acid in Chinese women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(9): 1126-9.
40. Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. *BJOG*. 2009;116(1):91-7.
41. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Review. CD003855. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004.
42. Berlex Pharmaceuticals. Mirena® Physician Information. 2008 Jul. Available from: <http://berlex.bayerhealth-care.com/html/products/pi/Mirena>
43. Beatty MN, Blumenthal PD. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: Safety, efficacy, and patient acceptability. *Ther Clin Risk Mang*. 2009;5:561-74.

44. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *BJOG*. 1997;104: 614-6.
45. Yazbeck C, Omnes S, Vacher-Lavenu MC, Madelenat P. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of dysfunctional uterine bleeding : a French multicenter study. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006;34:906-13.
46. Kriplani A, Singh BM, Lal S, Agarwal N. Efficacy, acceptability and side effects of the levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;97(3):190-4.
47. Andrade A, Wildemeersch D. Menstrual blood loss in women using the frameless Fibroplant LNG-IUS. *Contraception*. 2009;79:134-8.
48. Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perrotti M, Petta C. Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study. *Contraception*. 2002;65: 325-8.
49. Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, Lukkari-Lax E, Muysers C, Jensen JT. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;116(3):625-32.
50. 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. *BJOG*. 1998;105:592-8.
51. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone/progestogen-releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review*. CD002126. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000.

52. 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(4):340-7.
53. Reid PC, Virtanen-Kari S. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *BJOG.* 2005;112:1121-5.
54. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:879-83.
55. Theodoridis DT, Zepiridis L, Zafrakas M, Grimbizis G, Tantsis A, Kyrou D et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs .endometrial thermal ablation for menorrhagia. *Hormones.* 2009;8(1):60-4.
56. Gupta B, Mittal S, Misra R, Deka D, Dadhwal V. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding. *Int J Obstet Gynecol.* 2006;95: 261-266.
57. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin-releasing intrauterine systems. *Semin Reprod Med.* 2001;19:355-63.
58. Veldhuis HM, Vos AG, Lagro-Janssen AL. Complications of the intrauterine device in nulliparous and parous women. *Eur J Gen Pract.* 2004;10:82-7.
59. Wildemeersch D, Andrade A. Review of clinical experience with the frameless LNG-IUS for contraception and treatment of heavy menstrual bleeding. *Gynecol Endocrinol.* 2010 (May);26(5):383-9.

60. Shelton J. Risk of clinical pelvic inflammatory disease attributable to an intrauterine device. *Lancet*. 2001;357(9254):443.
61. Hendlish SK, Horowicz-Mehler NC, Brixner DI, Stern LS, Doyle JJ, Chang J et al. Contraceptive and noncontraceptive benefits of the LNG-IUS in a vertically integrated HMO. *Contraception*. 2008(Jul);78(1):36-46.
62. Gemzell-Danielsson K, Inki P, Boubli L, O'Flynn M, Kunz M, Heikinheimo O. Bleeding pattern and safety of consecutive use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) – a multicentre prospective study. *Hum Reprod*. 2010;25(2):354-9.
63. Hurskainen R, Paavonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding. *Curr Op Obstet Gynecol*. 2004;16(6):487-90.
64. Järvelä I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women. *Hum Reprod*. 1998;13:3379-83.
65. Bahamondes L, Hidalgo M, Petta CA, Diaz J, Espejo-Arce X, Monteiro-Dantas C. Enlarged ovarian follicles in users of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and contraceptive implant. *J Reprod M*. 2003(Aug);48(8):637-40.
66. Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception*. 2004;69:407-12.
67. Mayor S. NICE says hysterectomy must be last option for heavy menstrual bleeding. *BMJ*. 2007;334(7586):175.
68. Prentice A. Medical management of menorrhagia. *BMJ*. 1999;319(7221):1343-45.

- 69.Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. BJOG. 1990;97(8):690-4.
- 70.Robins JC. Therapies for the treatment of abnormal uterine bleeding. Curr Womens Health Rep. 2001;1(3):196-201.
- 71.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(4):963-9.
- 72.Gultekin M, Diribas K, Buru E, Gökçeoglu MA. Role of a non-hormonal oral anti-fibrinolytic hemostatic agent (tranexamic acid) for management of patients with dysfunctional uterine bleeding. Clin Exp Obstet Gynecol. 2009;36(3):163-5.
- 73.Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of Menorrhagia with Tranexamic Acid. A Double-blind Trial. BMJ. 1970;4:214-216.
- 74.Dongem H, Merwe AG, Kroon CD, Jansen FW. The impact of alternative treatment for abnormal uterine bleeding on hysterectomy rates in a tertiary referral center. J Minim Invasive Gynecol. 2009 Jan-Feb;16(1):47-51.

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Ficha de Colfeta de Dados

COMPARAÇÃO DO TRATAMENTO DA HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL COM SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL E ÁCIDO TRANEXÂMICO

FICHA nº _____

NOME _____

ENDEREÇO _____

TELEFONE _____

HC _____

FICHA nº _____

Secção 1 – Características sócio demográficas das mulheres

idade _____ anos cor _____

estado civil _____ escolaridade _____

Secção 2 - Antecedentes pessoais e reprodutivos

G ____ P ____ C ____ A ____

MAC _____ Menarca _____

Doenças prévias _____

Medicamentos usados _____

Secção 3 – Características clínicas

Sintomas: (a) fraqueza (b) tontura (c) hipotensão (d) taquicardia
(e) outros _____

Sangramento: (a) leve (b) moderado (c) intenso (d) com coágulos
(e) com cólicas (f) duração _____
(g) cada _____ dias (h) tempo – há _____
(i) nº absorventes/dia _____ (escore = _____)

Exame: peso _____ kg altura _____ cm PA _____ mmHg
FC _____ btm mucosas _____
Espeular _____
Toque _____

Secção 4 – Exames laboratoriais

FSH _____ LH _____ PRL _____

TSH _____ T4L _____

Hb _____ Ht _____ Plaquetas _____

R _____ RNI _____

Ecografia _____

Biópsia endométrio _____

Histeroscopia _____

Secção 5 – Acompanhamento

Tratamento: (1)Ácido tranexâmico

(2)SIU-LNG

	Clínica	Efeitos colaterais	Sangramento (escore)	Exame Geral	Exame Ginecológico	Hb	Ht	Outros Exames
1m								
3m								
6m								

7.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

COMPARAÇÃO DO TRATAMENTO DA HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL COM SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL E ÁCIDO TRANEXÂMICO

A senhora está sendo convidada para participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar a eficácia do tratamento do sangramento vaginal intenso (menorragia) com dois medicamentos: o ácido tranexâmico que é um remédio que ajuda na coagulação do sangue e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (Mirena®) que é um dispositivo intrauterino (DIU) com um remédio que impede a menstruação. Além disso, serão avaliados os efeitos colaterais que possam ocorrer. Assim, com esse resultados poderemos indicar o melhor medicamento que cesse a hemorragia uterina com menos efeitos colaterais, evitando que a senhora precise de uma cirurgia para a cura desta doença.

Serão feitas algumas perguntas para a senhora e serão realizados exames de sangue para medir os hormônios e avaliar se a senhora tem anemia, exame de ultra-som, que consiste em aplicar um gel sobre a barriga e passar um aparelho sobre este gel para ver o útero em uma televisão e verificar se há alguma doença que possa causar o sangramento (exemplo: mioma).

Também será realizado um exame chamado Histeroscopia que consiste de um aparelho para dentro do útero para ver seu útero por dentro através de uma televisão e durante este exame será realizada uma biópsia (retirada de um pedaço do útero) com um aparelho chamado cureta de Pipelle. Este exame é simples e rápido tendo em média duração de 5 a 10 minutos, não necessita de jejum para sua realização e será realizado sem anestesia.

Durante a passagem do aparelho a senhora poderá sentir uma dor tipo cólica. Também poderá sentir alguma dor durante a distensão do útero com ar. O risco desse exame é que pode ocorrer a perfuração do útero, o que é raro de acontecer e se ocorrer, a senhora receberá tratamento adequado e isto não causará nenhum dano a sua saúde. O tratamento consiste em um pouco de repouso. Muito raramente pode não resolver com repouso sendo necessária internação e tratamento com cirurgia.

Após esses exames serão informados os dois medicamentos (ácido tranexâmico e Mirena®) que serão usados para tratar a hemorragia uterina e a senhora sorteará qual dos medicamentos a senhora irá utilizar. O ácido tranexâmico é comprimido e o

Mirena® é um DIU cuja inserção consiste no mesmo processo da Histeroscopia. Caso sua hemorragia não melhore com estes medicamentos serão oferecidas outras possibilidades de tratamento, inclusive o cirúrgico.

A senhora será acompanhada com 1, 3 e 6 meses de tratamento para avaliar se houve melhora do sangramento e se a senhora apresentou algum efeito colateral com a medicação. Durante o acompanhamento serão feitas algumas perguntas e exame de sangue para avaliar anemia. A senhora deverá anotar o número de absorventes usados por dia e o estado que eles são trocados para podermos avaliar a quantidade de sangramento.

Caso a senhora deseje suspender o tratamento ou mudar de forma de tratamento isso não mudará seu atendimento médico e hospitalar.

Fui esclarecida de todas minhas dúvidas sobre o estudo e sei que posso procurar a Dra Miriam na área de Ginecologia do CAISM para esclarecimentos ou pelo telefone 37889306.

Sei que não sou obrigada a participar do estudo podendo desistir a qualquer momento, e se recusar-me a participar isso não mudará em nada o meu atendimento médico.

Só a Dra Miriam saberá o nome da senhora durante a pesquisa e, no final dela, serão retiradas todas as informações que possam identificar a senhora, para assim não expor a senhora a nenhum constrangimento.

Eu, _____,
aqui assinado após ter lido este termo, aceito participar deste estudo.

Dra Miriam Siesler Nóbrega Belisiário

Dra Miriam Siesler Nóbrega Belisiário
Médica da área de Ginecologia do CAISM
Telefone: 37889306

Nome da mulher: _____
Idade : _____ anos
RG: _____
HC: _____

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa: 37889304

7.3. Anexo 3 – Ficha de Controle do Fluxo Menstrual

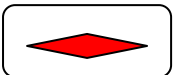
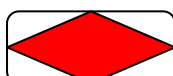
NOME: _____

Início da menstruação: ____/____/____ Pontuação [] [] [] – Não preencher

Final da menstruação: ____/____/____

Instrução de preenchimento: Cada vez que você usar um absorvente, veja em que dia da menstruação está e faça uma marca no local correspondente ao quanto o absorvente estava manchado. Faça o mesmo caso tenha usado absorvente interno (OB ou Tampax).

DIAS DA MENSTRUÇÃO

ABSORVENTE EXTERNO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
										
										
										
COÁGULOS/ EXTRAVASAMENTO										

ABSORVENTE INTERNO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
										
										
										
COÁGULOS/ EXTRAVASAMENTO										

7.4. Anexo 4 – Parecer da Comissão de Pesquisa

COMISSÃO DE PESQUISA 2006

Campinas, 05 de julho de 2006

O protocolo de pesquisa “ TRATAMENTO DA HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL COM SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVENORGESTREL, ÁCIDO MEFENÂMICO E ÁCIDO TRANEXÂMICO” da pesquisadora Daniela Angerame Yela, foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/FCM/Unicamp

Atenciosamente,



Profa. Dra. Lúcia Helena Costa Paiva
Presidente da Comissão de Pesquisa
Departamento de Tocoginecologia - DTG/FCM/UNICAMP

7.5. Anexo 5 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 13/09/06.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 305/2006 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0233.0.146.000-06

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “COMPARAÇÃO DO TRATAMENTO DA HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL COM SISTEMA INTRA-UTERIANA LIBERADOR DE LEVONORGESTREL, ÁCIDO MEFENÂMICO E ÁCIDO TRANEXÂMICO”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Daniela Angerame Yela

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 04/07/06

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 22/08/07 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar a eficácia do reatamento da menorragia com ácido mefenâmico, ácido tramexâmico e com dispositivo intra-uterino do leconogestrel.

III - SUMÁRIO

Será realizado em estudo prospectivo randomizado com mulheres com sangramento menstrual intenso que são tratadas aleatoriamente com ácido mefenâmico, ácido tranexâmico e com dispositivo intra-uterino de levonogestrel por um período de 12 meses. Foram estabelecidas as variáveis dependentes, independentes e de controle. As mulheres incluídas neste estudo serão identificadas no Pronto atendimento ou no ambulatório do CAISM, desde que preencham os critérios de inclusão, sendo estes, idade de 18 a 45 anos, que apresentam menorragia e apresentam aumento do volume menstrual que interfira na qualidade de vida.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Esta pesquisa apresenta uma metodologia adequada, a qual contribuirá para o desenvolvimento da área. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) está claro.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.



O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VIII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de agosto de 2006.


Prof.ª Dr.ª Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP