

Manejo do sangramento inesperado em usuárias de métodos contraceptivos hormonais: revisão das recomendações atuais

Management of unscheduled bleeding in women using hormonal contraceptive: review of current recommendations

Cristina Aparecida Falbo Guazzelli¹
Márcia Barbieri²
Cristina Laguna Benetti Pinto³
Maria Regina Torloni⁴

Palavras-chave

Metrorragia
Distúrbios menstruais
Anticoncepcionais orais hormonais
Guias de prática clínica como assunto

Keywords

Metrorrhagia
Menstruation disturbances
Contraceptives, oral, hormonal
Practice guidelines as topic

Resumo

Os objetivos desta revisão foram identificar e analisar as principais recomendações atuais relativas ao manejo do sangramento inesperado em usuárias de anticoncepcional hormonal. Foram revisadas as principais diretrizes publicadas nos últimos dez anos. Quatro bases de dados eletrônicas foram consultadas (Medline, LILACS, Scielo, CINAHL®). De um total inicial de 14.130 citações, 14 foram selecionadas para inclusão. As principais recomendações sugerem que as mulheres que optam por métodos hormonais devem ser orientadas quanto à possibilidade da ocorrência de sangramentos inesperados. Tais sangramentos podem desaparecer espontaneamente com a persistência no uso do método. Na maioria das vezes, esta intercorrência não afeta a eficácia anticonceptiva do método, e recomenda-se não criar a expectativa de que irá ocorrer amenorreia na vigência do uso de métodos contraceptivos hormonais. Esta revisão pode ser útil na prática clínica, dada a importância do tema e a frequência desse tipo de queixa nos ambulatórios de tocoginecologia.

Abstract

The objectives of this review were to identify and analyze the main current recommendations on the management of unscheduled bleeding in women using hormonal contraceptives. The main guidelines published during the last ten years were reviewed. Four electronic databases were consulted (Medline, LILACS, Scielo, CINAHL®). From the total of 14,130 citations, 14 were selected for inclusion. The main recommendations suggest that women using hormonal contraceptives should be informed about the possible occurrence of unscheduled bleeding. This bleeding may disappear spontaneously with the persistent use of the method. Most of the time this event do not affect the contraceptive effectiveness of the method, and women should not expect the amenorrhea during the use of hormonal contraceptive methods. This review can be useful for clinical practice, considering the importance of this topic and the frequency of this kind of complaint in tocogynecology clinics.

Setor de Planejamento Familiar da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil; Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil.

¹ Professora Doutora do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

² Professora Doutora da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Professora Doutora do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil.

⁴ Doutora do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Cristina Aparecida Falbo Guazzelli – Rua Loefgreen, 1767 – Vila Clementino – CEP 04040-032 – São Paulo (SP), Brasil – Tel./Fax: (11) 5084-3058 – E-mail: c.guazzelli@uol.com.br

Introdução

Dentre os métodos contraceptivos desenvolvidos ao longo do tempo, o anticoncepcional hormonal (AH) foi, sem dúvida, um dos eventos mais importantes para as mulheres nessas últimas décadas. O anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO) é o método mais popular de contracepção reversível.

Em decorrência de sua alta eficácia, praticidade e previsibilidade dos sangramentos, esse método disseminou-se rapidamente por todo o mundo.

O uso de pílulas anticoncepcionais em larga escala levou à realização de numerosos estudos, que avaliaram tanto a sua segurança como seus efeitos colaterais e até seus benefícios extracontraceptivos.

Nos últimos anos, os níveis de esteroides contidos nas pílulas combinadas têm sido reduzidos gradualmente, com o objetivo de diminuir os efeitos colaterais. Apesar de apresentarem a mesma eficácia contraceptiva, essas pílulas estão associadas à maior ocorrência de sangramentos inesperados ou súbitos, que não interferem na eficácia contraceptiva do método, mas podem comprometer a tolerância e a continuidade de seu uso, resultando em risco significativo de gravidezes não-planejadas¹.

O sangramento inesperado, apesar de ser um sintoma clínico objetivo, também tem caráter subjetivo e é percebido pela usuária de forma própria. Com o intuito de padronizar o estudo desse evento, a Organização Mundial da Saúde recomenda as seguintes definições: “sangramento” indica qualquer perda sanguínea inesperada por via vaginal fora do período de interrupção do método, com necessidade de utilização de tampão vaginal, e o termo *spotting* indica a perda de pequeno volume sanguíneo, via vaginal, que não necessite de proteção².

A presença de sangramento inesperado é relativamente frequente no início da utilização de contraceptivos, ocorrendo em cerca de 12,2% das mulheres³, nos primeiros seis meses de uso. Esse sintoma constitui a principal causa de abandono do método, muito provavelmente por associar-se ao medo da perda de eficácia ou pelo desconforto que causa às usuárias. De fato, entre as que descontinuam a utilização do método, quase a metade (46%) o faz pelos efeitos colaterais, sendo o mais frequente as irregularidades menstruais^{4,5}. Porém, na prática diária o médico, muitas vezes, fica sem saber qual o melhor tratamento diante dessa queixa tão comum entre suas pacientes. Em parte, essa ausência de atitude se deve à falta de conhecimento quanto aos esquemas terapêuticos recomendados na literatura.

Dada a importância do tema e a frequência com que o ginecologista se depara com queixas desse tipo no dia a dia,

justifica-se a revisão das recomendações mais atuais existentes sobre o manejo de tal intercorrência.

O objetivo desta revisão foi identificar e analisar as principais recomendações atuais relativas ao manejo do sangramento inesperado em usuárias de anticoncepcional hormonal combinado (AHC).

Método

Tipos de estudo

Esta revisão da literatura se propôs a analisar as principais diretrizes publicadas nos últimos dez anos a respeito do manejo clínico para o sangramento inesperado em usuárias de AHC.

Bases de dados

Foram consultadas quatro bases de dados eletrônicas: Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), CINHALL® (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*).

Palavras-chave

Os seguintes descritores foram utilizados, adaptados às respectivas bases de dados: “*hormonal contraceptive OR combined oral*”, “*contraceptive pills OR vaginal bleeding OR contraceptives agents AND guidelines*”.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram elegíveis para inclusão nesta revisão todas as diretrizes (*guidelines*) com recomendações acerca do manejo do sangramento inesperado em usuárias de AHC em qualquer dose e administrado por qualquer via (oral, transdérmica, injetável ou vaginal), por qualquer período de tempo. Também foram incluídas revisões sistemáticas sobre o tema.

O sangramento inesperado foi definido como qualquer sangramento que ocorre na vigência do uso do AHC, exceto no período de pausa.

Apenas estudos publicados em inglês, espanhol ou português foram incluídos. As listas de referências de todos os artigos selecionados foram revisadas, a fim de se localizar os estudos potencialmente relevantes.

Extração de dados

Dois revisores independentes analisaram a lista de citações resultantes da estratégia de busca. Aquelas consideradas potencialmente elegíveis, por meio do título e do resumo, foram

Tabela 1 – Diretrizes (*guidelines*) sobre sangramento inesperado em usuárias de métodos anticoncepcionais hormonais incluídos

Autor	Ano	Local	Tipo de anticoncepcional hormonal abordado no <i>guideline</i>
Faculty Sexual Reproductive Healthcare ⁶	2009	Reino Unido	Todos
Bachmann e Komer ¹	2009	Estados Unidos	AHC não oral
Faculty Sexual Reproductive Healthcare ⁷	2008	Reino Unido	AHPO
Mishell et al. ⁸	2007	Estados Unidos	AHCO
Abdel-Aleem et al. ⁹	2007	Cochrane	AHPO
World Health Organization ¹⁰	2005	Suíça	Todos
Halpern et al. ¹¹	2006	Cochrane	Todos
Edehlman et al. ¹²	2006	Estados Unidos	AHCO contínuo
Sulak et al. ¹³	2006	Estados Unidos	AHCO contínuo
Nathirojanakun et al. ¹⁴	2006	Tailândia	AHI
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ¹⁵	2005	Reino Unido	AHI
Gallo et al. ¹⁶	2005	Cochrane	AHCO
Maitra et al. ¹⁷	2004	Cochrane	AHCO
Hickey e D'Arcangues ¹⁸	2002	Estados Unidos	AH subdérmica

AHC: Anticoncepcional hormonal combinado ; AHPO: Anticoncepcional hormonal só com progestógenos oral; AHCO: Anticoncepcional hormonal combinado oral; AHI: Anticoncepcional hormonal injetável.

selecionadas para leitura na íntegra. Divergências foram solucionadas por meio de consenso.

Resultados

Resultados da busca

Com base na estratégia de busca, 14.130 citações foram inicialmente obtidas. Após a leitura do título e do resumo, 14.098 foram excluídas por não preencherem os critérios de inclusão pré-estabelecidos e 32 foram selecionadas para leitura na íntegra. Destas, 14 preencheram os critérios de inclusão e foram selecionadas (Tabela 1)⁶⁻¹⁸.

Orientações identificadas

Tendo como base a literatura consultada, foram identificadas as seguintes recomendações para o manejo do sangramento inesperado (Figura 1):

1º passo: frente à queixa de sangramento com a utilização de anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO), fazer as seguintes perguntas às usuárias:

Usa corretamente o método, respeitando dia e horário?

Há quanto tempo utiliza o método e há quanto tempo o sangramento vem ocorrendo?

O sangramento ocorre apenas após relação sexual?

Utilizou alguma medicação no período em que passou a apresentar sangramento inesperado?

Apresenta outras doenças que possam interferir na absorção ou metabolização do AHO?

É fumante?

É vegetariana?

Uma causa comum de sangramento é, certamente, o esquecimento das pílulas. Um estudo observou que após orientação

para que usuárias não tomassem duas pílulas (dias 6/7 ou 11/12), ocorreram episódios de sangramento, sem afetar a eficácia do método⁵. Em vegetarianas e fumantes, há maior probabilidade de ocorrência de sangramento quando utilizam contraceptivos orais, o que é menos frequente com a utilização de via parenteral.

O médico deve estar atento para outras causas de sangramento não-relacionadas ao método anticoncepcional utilizado, tais como ectrópio, pólipos endocervical ou endometrial e câncer de colo do útero. A Sociedade Europeia de Reprodução Humana, tendo por base o estudo de Thorneycroft, em 1999, recomenda a pesquisa de infecção por *Chlamydia* para usuárias com sangramento inesperado, antes de orientar a troca do tipo, regime ou do método contraceptivo^{19,20(C)}²¹.

É importante perguntar sobre o uso recente de medicamentos, uma vez que diversas drogas podem levar a sangramento inesperado em usuárias de AHC. O Quadro 1 apresenta alguns exemplos^{21(C)}. Os contraceptivos hormonais podem ser mantidos para aquelas mulheres que estiverem usando essas medicações em caráter temporário. No entanto, deve-se recomendar a associação de método de barreira (condom) para evitar o risco de gravidez não-planejada, devido à redução da eficácia contraceptiva. Usuárias crônicas dessas drogas devem ser orientadas a utilizar outro método contraceptivo²².

Após essa avaliação e orientação inicial, a conduta a ser adotada depende do sangramento ser eventual ou tratar-se de queixa frequente e repetida (Figura 2).

2º passo: na presença de sangramento inesperado que se repete, após ao menos seis meses de uso, a causa pode ser a atrofia endometrial induzida pelo progestógeno (Figura 2). As opções terapêuticas são:

- aumentar a dose do componente estrogênico (etinilestradiol);
- mudar o tipo de progestógeno;

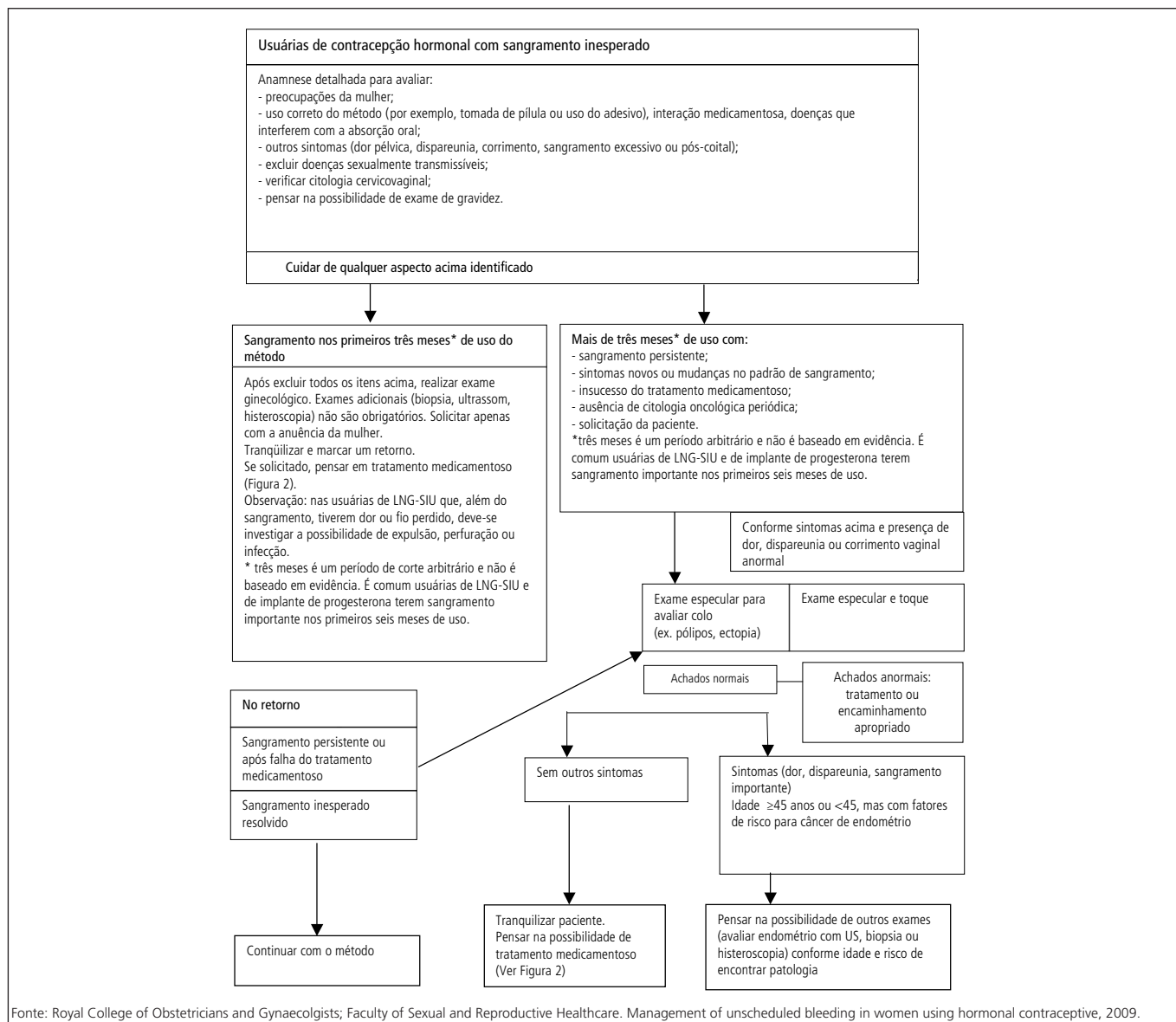


Figura 1 – Exemplo de estratégia de conduta para usuárias de contracepção hormonal com sangramento inesperado.

- trocar a via oral para parenteral, transdérmica ou vaginal. As duas primeiras opções são controversas, não sendo aceitas por todos os autores^{23,24}, enquanto a justificativa para a mudança de via oral para parenteral relaciona-se com a manutenção de níveis hormonais séricos mais estáveis; porém, isso tem base em poucos estudos de literatura²⁴.

Para usuárias de AH não-oral

Ainda existem poucos estudos sobre a ocorrência de sangramento irregular com o uso de método transdérmico, o qual contém três adesivos que liberam diariamente 20 mcg de etinilestradiol e 150 mcg de norelgestromina. Stewart et al.²⁵ compararam a utilização dos adesivos de forma convencional, 21/7 com uso 84/7, ou seja, por 12 semanas consecutivas seguidas de 7 dias de pausa, encontrando

número de dias de sangramento/escape semelhante para ambas; porém, com o esquema 84/7, o número de episódios de sangramento foi menor e 12% das usuárias apresentaram amenorreia, contra apenas 1% para o esquema 21/7. Mais estudos são necessários para estabelecer a conduta indicada.

O único anel vaginal combinado, disponível em nosso país, libera 15 mcg de etinilestradiol e 120 mcg de etonorgestrel por dia. Existem poucos estudos avaliando a presença de sangramento/escape com esse método. Quando comparado com um contraceptivo oral trifásico, apresentou menos dias e menos episódios de sangramento, em 90 dias. Para esse método, também são necessários mais estudos^{24,26,27}.

As opções de contraceptivos hormonais injetáveis combinados no país incluem o acetato de medroxiprogesterona (AMP)

25 mg, associado ao cipionato de estradiol – cypionate (E₂C) 5 mg, e o enantato de noretisterona (NETA) 50 mg, associado a valerato de estradiol (E₂V) 5 mg. A formulação contendo 150 mg de algestona acetofenida mais 10 mg de enantato de estradiol teoricamente deveria ser menos utilizada, pelos riscos maiores advindos de maior dose de estrógeno.

Embora utilizados em vários países, com alta eficácia e comodidade posológica, têm aceitabilidade limitada provavelmente por necessitar de injeção mensal e pela dificuldade de controle do padrão menstrual.

Estudos comparando as duas formulações – NETA+E₂V e AMP+E₂C, com relação ao padrão de sangramento – mostram que, para as duas apresentações, há redução no número total de dias de sangramento com o aumento do tempo de uso, porém a duração de cada episódio se mantém (quatro a seis dias)^{28,29}. Esses dados sinalizam a orientação de conduta expectante. Estudos comparando as duas formulações mostraram que o NETA+E₂V resultou em menores taxas de descontinuação, devido à amenorreia ou ao sangramento prolongado, além de apresentar mais sangramento regular. Os episódios de sangramento foram duas vezes mais frequentes com a outra formulação^{28,29(A)}²¹.

O sangramento regular geralmente não é coincidente com a aplicação das injeções. O primeiro episódio de sangramento ocorre cerca de 15 dias após a primeira injeção.

Quadro 1 – Medicamentos que podem causar sangramento inesperado

Antibióticos
ácido clavulâmico
amoxicilina
ampicilina
cloranfenicol
doxacilina
eritromicina
penicilina
rifampicina
tetraciclina
Anticonvulsivantes
carbamazepina
fenoitoina
fenobarbital
topiramato
primidona
Outras drogas
metronidazol
griseofulvina
nelfinavir
ritonavir
atorvastatina
cimetidina
efavirens
fluconazol

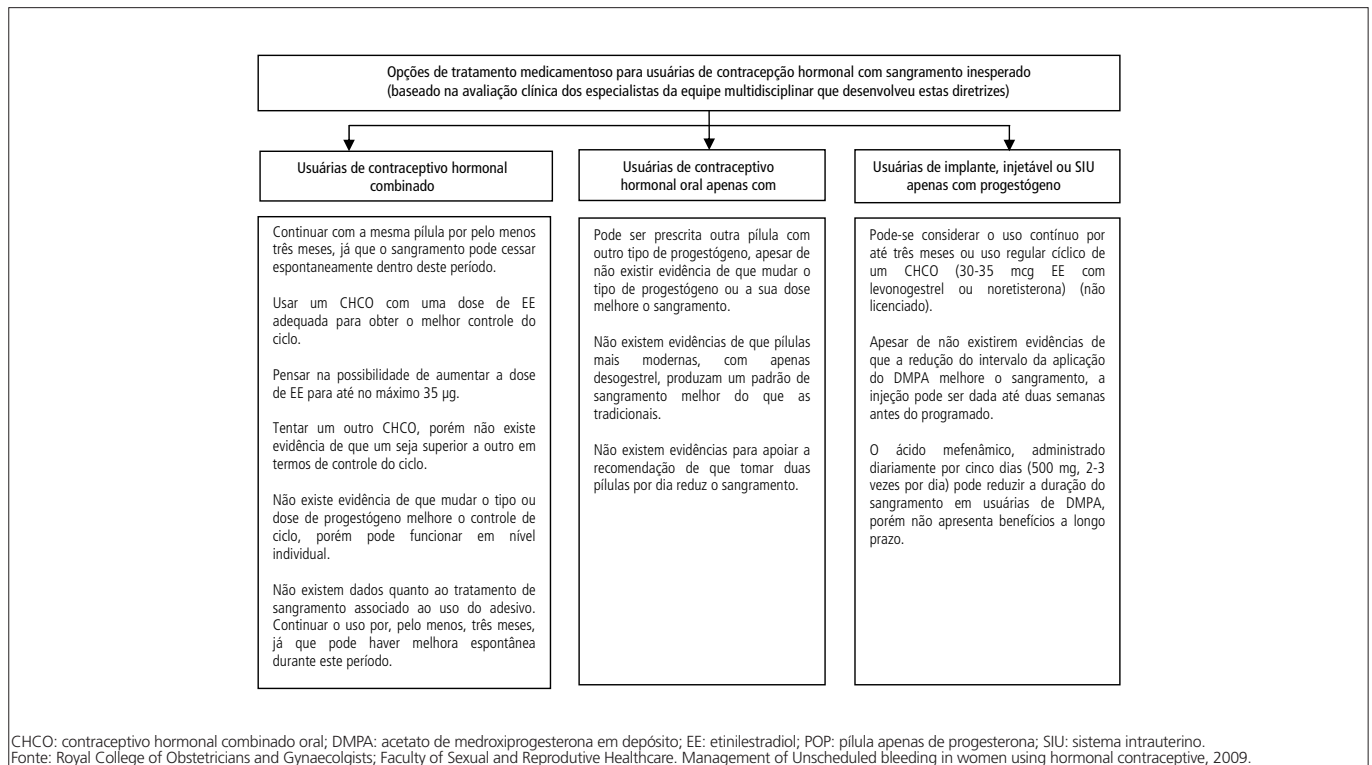


Figura 2 - Opções de tratamento medicamentoso para usuárias de contracepção hormonal com sangramento inesperado.

Os próximos episódios ocorrem em torno de um mês após o anterior, de forma regular. Apesar de não ser frequente, 5 a 8% das usuárias de injetáveis combinados podem evoluir para amenorreia e devem ser orientadas³⁰.

Conduta para usuárias de anticoncepção hormonal injetável

A conduta a ser adotada frente à ocorrência de sangramento inesperado com método injetável combinado é:

a orientação é a melhor terapêutica e evita descontinuação; o sangramento irregular habitualmente desaparece após as primeiras injeções. Se persistir, avaliar a descontinuação do método e/ou presença de outra patologia.

Sangramento inesperado com métodos anticoncepcionais hormonais contendo apenas progestógenos

Os métodos contendo apenas progestógenos podem ser utilizados por via oral, parenteral, subcutânea e intrauterina. Destes métodos, a opção mais usada é o acetato de medroxiprogesterona de depósito, usado por via parenteral (AMP).

Tais métodos têm alta eficácia contraceptiva, além de não terem as desvantagens ou contraindicações do estrogênio, porém apresentam aceitabilidade e aderência reduzida pela irregularidade menstrual que, com relativa frequência, acarretam. Associada à sua utilização, existe a expectativa de amenorreia. Assim, a primeira razão de descontinuação é a imprevisibilidade da ocorrência de sangramentos.

O sangramento inesperado inicia-se e termina abruptamente, de forma imprevisível, frequentemente em pequena quantidade. A fisiopatologia do sangramento induzida pelos métodos só com progestógeno não é completamente entendida, ocorrendo a partir de um endométrio que mostra elevada angiogênese, com vasos dilatados, frágeis, com focos de hemorragia e inflamação^{31,32}. O endométrio apresenta reação inflamatória, com aumento da produção de mediadores pró-inflamatórios como metaloproteinases (MMP), inibidores de metaloproteinases, leucócitos, mastócitos e outros, ainda pouco estudados^{33,34}.

Independentemente da via de administração escolhida, para todos os métodos contendo apenas progestógeno ocorre redução do sangramento inesperado, à medida que aumenta o tempo de sua utilização³⁵.

Com a utilização do AMP por via intramuscular a cada três meses, geralmente observa-se amenorreia em cerca de 8 a 10% das usuárias no primeiro período de utilização de 90 dias, enquanto que, após um ano, esses valores se elevam para 41 a 55%. Em geral, também o número de dias de sangramento apresenta redução^{36,37}(A)²¹.

O implante disponível no Brasil contém 68 mg de etonorgestrel e libera cerca de 60 mcg da droga por dia, com redução para 30 mcg/dia após dois anos. Os estudos de avaliação do sangramento inesperado referem dados semelhantes aos do método anterior: redução do número de dias e da duração de cada episódio de sangramento, com aumento também nas taxas de amenorreia³⁸⁻⁴²(A e B)²¹.

O sistema intrauterino liberador de levonorgestrel apresenta comodidade posológica, fácil inserção e duração de cinco anos, facilitando a aderência e a taxa de continuidade, porém também apresenta sangramento inesperado. Apesar de ainda existirem poucos estudos sobre esse método, a maioria dos investigadores refere redução do número de dias e episódios de sangramento e maiores taxas de amenorreia após um ano de uso^{35,43}(A)²¹.

Estudos sobre o uso de progestógeno por via oral apresentam achados controversos, porém a maioria parece indicar redução do sangramento associado a maior tempo de utilização^{44,45}.

Orientações para sangramento inesperado em usuárias de anticoncepcional hormonal apenas com progestógenos

Vários tratamentos têm sido propostos para controlar ou prevenir a ocorrência dos sangramentos inesperados, mas permanece incerta a melhor conduta a ser adotada (Figura 2).

A utilização de estrogênios no tratamento do sangramento irregular foi testada em usuárias de AMP, porém parece ser pouco eficaz, visto que nenhum dos regimes estrogênicos alterou a frequência de episódios hemorrágicos, além de maior incidência de efeitos colaterais quando comparada a placebo. Baseando-se na fisiopatologia do sangramento ligado a alterações inflamatórias, os anti-inflamatórios não-hormonais também foram investigados e podem ser uma opção de tratamento^{21,46,47}(C).

Uma revisão realizada em 2007 avaliou estudos sobre orientações alternativas para prevenção ou tratamento dos sangramentos irregulares em usuárias de métodos de progestógenos. Foram analisadas as seguintes opções: uso de estrogênios, progestógenos, contraceptivo hormonal combinado oral, drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (ácido mefenâmico, ibuprofeno, aspirina, inibidor da COX-2), antioxidante (vitamina E), agente antifibrinolítico (ácido tranexâmico), droga de ação antiprogesterônica, modulador seletivo do receptor estrogênico (tamoxifen), agente antiangiogênico, assim como combinações das opções anteriores. Esta revisão concluiu que, embora algumas mulheres possam ser beneficiadas com as intervenções relatadas – particularmente com relação à diminuição do sangramento no momento do

uso da medicação – avaliações em grande escala, com maior número de participantes e por mais tempo, são necessárias antes de se poder recomendar o uso rotineiro de qualquer das opções terapêuticas citadas⁴⁷.

Mais recentemente, o uso de Doxiciclina foi avaliado em usuárias de sistema intrauterino contendo levonorgestrel com sangramento irregular; nestas mulheres foi observada redução de mediadores pró-inflamatórios no endométrio^{48,49}.

Recentemente, a OMS recomendou que, diante de uma mulher sem problemas ginecológicos e que não aceita o sangramento, poderá ser administrado um anti-inflamatório não-hormonal (mefenâmico e valdecoxib) por poucos dias⁵⁰.

Na presença de sangramento prolongado e intenso (mais de oito dias ou o dobro do que costumava menstruar), durante a utilização do método, este deve ser abandonado.

Conclusões

Após identificar e analisar as principais recomendações atuais relativas ao manejo do sangramento em usuárias de AHC, chegamos às seguintes conclusões:

- as mulheres que optarem por métodos hormonais devem ser orientadas quanto à possibilidade da ocorrência de sangramentos inesperados;
- tais sangramentos poderão desaparecer espontaneamente, com a persistência do uso do método;
- na maioria das vezes, essa intercorrência não afeta a eficácia anticoncepciva do método;
- recomenda-se não criar a expectativa de que irá ocorrer amenorreia na vigência do uso de métodos contraceptivos hormonais de uso contínuo.

Leituras suplementares

- Bachmann G, Korner P. Bleeding patterns associated with non-oral hormonal contraceptives: a review of the literature. *Contraception*. 2009;79(4):247-58.
- Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. *World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction*. *Contraception*. 1986;34(3):253-60.
- Rosenberg MJ, Long SC. Oral contraceptive and cycle control: a critical review of the literature. *Adv Contracept*. 1992;8Suppl 1:35-45.
- Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynaecol*. 1998;179 (3 Pt 1):577-82.
- Endrikat J, Wessel J, Rosenbaum P, Düsterberg B. Plasma concentrations of endogenous hormones during one regular treatment cycle with a low-dose oral contraceptive and during two cycles with deliberate omission of two tablets. *Gynecol Endocrinol*. 2004;18(6):318-26.
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Management of Unscheduled Bleeding in Women Using Hormonal Contraception [Internet]. 2009 [cited 2010 June 28]. Available from: <http://www.fsrh.org/admin/uploads/UnscheduledBleedingMay09.pdf>
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Progestogen-only Pills: November 2008 (Updated June 2009) [Internet]. 2009 [cited 2010 June 28]. Available from: <http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/CEUGuidanceProgestogenOnlyPill09.pdf>
- Mishell DR Jr, Guillebaud J, Westhoff C, Nelson AL, Kaunitz AM, Trussell J, et al. Recommendations for standardization of data collection and analysis of bleeding in combined hormone contraceptive trials. *Contraception*. 2007;75(1):11-5
- Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003449.
- World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use: second edition [Internet]. 2005 [cited 2010 June 28]. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9241562846index/en/index.html
- Halpern V, Grimes DA, Lopez LM, Gallo MF. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004317.
- Edelman A, Koontz SL, Nichols M, Jensen JT. Continuous oral contraceptives: are bleeding patterns dependent on the hormones given? *Obstet Gynecol*. 2006; 107(3):657-65.
- Sulak PJ, Kuehl TJ, Coffee A, Willis J. Prospective analysis of occurrence and management of breakthrough bleeding during an extended oral contraceptive regimen. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(4):935-41.
- Nathirojanakun P, Taneepanichskul S, Sappakitumjorn N. Efficacy of a selective COX-2 inhibitor for controlling irregular uterine bleeding in DMPA users. *Contraception*. 2006;73(6):584-7.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Long-acting reversible contraception: the effective and appropriate use of long-acting reversible contraception [Internet]. 2005 [cited 2010 June 28]. Available from: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG30>
- Gallo MF, Nanda K, Grimes D, Schulz KF. Twenty micrograms vs. >20 microg estrogen oral contraceptives for contraception: systematic review of randomized controlled trials. *Contraception*. 2005;71(3):162-9.
- Maitra N, Kulier R, Bloemenkamp KW, Helmerhorst FM, Gülmezoglu AM. Progestogens in combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004861
- Hickey M, d'Arcangues C. Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. *Contraception*. 2002;65(1):75-84.
- ESHRE Capri Workshop Group, Collins J, Crosignani PG. Endometrial bleeding. *Hum Reprod Update*. 2007;13(5):421-31.
- Thornycroft IH. Cycle control with oral contraceptives: A review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180 (2 Pt 2):280-7.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence [Internet]. 2009 [cited 2010 June 10]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. FFRHC Guidance (April 2005). Drug interactions with hormonal contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2005;31(2):139-5.
- Aubeny E, Buhler M, Colau JC, Vicaut E, Zadikian M, Childs M. Oral contraception: patterns of non-compliance. The Coralliance study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2002;7(3):155-1.
- Westhoff C, Osborne LM, Schafer JE, Morroni C. Bleeding patterns after immediate initiation of an oral compared with a vaginal hormonal contraceptive. *Obstet Gynecol*. 2005;106(1):89-96.
- Stewart FH, Kaunitz AM, Laguardia KD, Karvois DL, Fisher AC, Friedman AJ. Extended use of transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2005;105(6):1389-96.
- Weisberg E, Brache V, Alvarez F, Massai R, Mishell DR Jr, Apter D, et al. Clinical performance and menstrual bleeding patterns with three dosage combinations of a Nestorone progestogen/ethinyl estradiol contraceptive vaginal ring used on a bleeding-signaled regimen. *Contraception*. 2005;72(1):46-52.
- Miller L, Verhoeven CH, Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring: a randomizer trial. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):473-82.
- Sang GW, Shao QX, Ge RS, Ge JL, Chen JK, Song S, et al. A multicentred phase III comparative clinical trial of Mesigyna, Cyclofem and Injectable No.1 given by intramuscular injection to Chinese women. II. The comparison of bleeding patterns. *Contraception*. 1995;51(3):185-92.
- Bachmann G, Korner P. Bleeding patterns associated with non-oral hormonal contraceptives: a review of the literature. *Contraception*. 2009;79(4):247-58.
- Newton JR, D'Arcangues C, Hall PE. A review of "once-a-month" combined injectable contraceptives. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 1994;4 Suppl 1:S1-34.

31. Hickey M, Fraser IS. A functional model for progestogen-induced breakthrough bleeding. *Hum Reprod.* 2000;15 Suppl 3:1-6.
32. Hickey M, Krikun G, Kodaman P, Schatz F, Carati C, Lockwood CJ. Long-term progestin-only contraceptives result in reduced endometrial blood flow and oxidative stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3633-8.
33. Oliveira-Ribeiro M, Petta CA, De Angelo Andrade LA, Hidalgo MM, Pellogia A, Bahamondes L. Endometrial histology, microvascular density and caliber, and matrix metalloproteinase-3 in users of the Nestorone-releasing contraceptive implant with and without endometrial breakthrough bleeding. *Contraception.* 2006;73(6):634-40.
34. Vincent AJ, Salamonsen LA. The role of matrix metalloproteinases and leukocytes in abnormal uterine bleeding associated with progestin-only contraceptives. *Hum Reprod.* 2000;15 Suppl 3:135-43.
35. Suvisaari J, Lähteenmäki P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception.* 1996;54(4):201-8.
36. Cuong DT, My Huong NT. Comparative phase III clinical trial of two injectable contraceptive preparations, depot-medroxyprogesterone acetate and Cyclofem in Vietnamese women. *Contraception.* 1996;54(3):169-79.
37. Said S, Omar K, Koetsawang S, Kiriwat O, Srisatayapan Y, Kazi A, et al. A multicentered phase III comparative clinical trial of depot-medroxyprogesterone acetate given three-monthly at doses of 100 mg or 150 mg: II. The comparison of bleeding patterns. World Health Organization. Task Force on Long-Acting Systemic Agent for Fertility Regulation Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception.* 1987;35(6):591-610.
38. Affandi B, Korver T, Geurts TB, Coelingh Bennink HJ. A pilot efficacy study with a single-rod contraceptive implant (Implanon) in 200 Indonesian women treated for < or = 4 years. *Contraception.* 1999;59(3):167-74.
39. Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Implanon) and a six-capsule (Norplant) hormonal contraceptive implant. *Contraception.* 1999;60(1):1-8.
40. Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, et al. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception.* 2005;71(5):319-26.
41. Fan M, Sujuan G. Menstrual bleeding patterns in Chinese women using the Norplant subdermal implant. *Hum Reprod.* 1996;11 Suppl 2:14-9.
42. Fraser IS, Tiitinen A, Affandi B, Brache V, Croxatto HB, Diaz S, et al. Norplant consensus statement and background review. *Contraception.* 1998; 57(1):1-9.
43. Nilsson CG, Luukkainen T, Diaz J, Allonen H. Intrauterine contraception with levonorgestrel: a comparative randomised clinical performance study. *Lancet.* 1981;1 (8220 Pt 1):577-80.
44. [No authors listed]. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 micrograms/day or levonorgestrel 30 micrograms/day. Collaborative Study Group on the Desogestrel-containing Progestogen-only Pill. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 1998;3(4):169-78.
45. Rice C, Killick S, Hickling D, Coelingh Bennink H. Ovarian activity and vaginal bleeding patterns with a desogestrel-only preparation at three different doses. *Hum Reprod.* 1996;11(4):737-40.
46. d'Arcanges C. Management of vaginal bleeding irregularities induced by progestin-only contraceptives. *Hum Reprod.* 2000;15Suppl 3:24-9.
47. Smith SK. Steroids and endometrial breakthrough bleeding: future directions for research. *Human Reprod.* 2000;15 Suppl 3:197-2002.
48. Chegini N, Luo X, Pan Q, Rhoton-Vlasak A, Archer DF. Endometrial expression of epithelial neutrophil-activating peptide-78 during the menstrual cycle or in progestin-only contraceptive users with breakthrough bleeding and the influence of doxycycline therapy. *Human Reprod.* 2007;22(2):427-33.
49. Zhao S, Choksuchat C, Zhao Y, Ballagh SA, Kovalevsky GA, Archer DF. Effects of doxycycline on serum and endometrial levels of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 in women using a levonorgestrel-releasing subcutaneous implant. *Contraception.* 2009;79(6):469-78.
50. World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive: second edition, 2004 [Internet]. 2004 [cited 2010 June 28]. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562846.pdf>