



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANDREIA CABRAL GOMES

***Hemorragias Uterinas na Adolescência: A imaturidade do eixo
hipotálamo-hipófise-ovário***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

DRA. MARIANA DE FREITAS DA CUNHA ROBALO CORDEIRO

ABRIL/2024

HEMORRAGIAS UTERINAS NA ADOLESCÊNCIA: A IMATURIDADE DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-OVÁRIO

Artigo de Revisão Narrativa

Autor(a): Andreia Cabral Gomes (1)

Orientador(a): Professora Doutora Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias (1,2)

Coorientador(a): Dra. Mariana de Freitas da Cunha Robalo Cordeiro (1,2)

Afiliação:

(1) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(2) Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Praceta Prof. Mota Pinto, 3004-561 Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico:

acgomesmar98@gmail.com

Morada Institucional:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo III – Polo das Ciências da Saúde.

Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-548 Coimbra

Área Científica: Ginecologia

Abril de 2024 - Coimbra

Índice

I.	Resumo.....	4
II.	Abstract.....	5
III.	Lista de Abreviaturas.....	6
IV.	Introdução.....	7
V.	Materiais e Métodos.....	9
VI.	Discussão.....	10
1.	Definições e alterações na nomenclatura.....	10
2.	Classificação Etiológica.....	12
3.	Classificação HyPO-P.....	15
4.	Ciclo menstrual normal em adolescentes.....	16
5.	Fisiopatologia.....	18
6.	História Clínica.....	19
7.	Exame Objetivo.....	21
8.	Avaliação Laboratorial.....	22
9.	Exames de imagem.....	23
10.	Orientação Terapêutica.....	24
10.1.	Hemorragia Uterina Anormal Ligeira.....	25
10.2.	Hemorragia Uterina Anormal Moderada.....	25
10.3.	Hemorragia Uterina Anormal Grave.....	27
11.	Hemorragia refratária ao tratamento.....	28
12.	Tratamento de Manutenção.....	29
13.	Procedimentos Cirúrgicos.....	30
14.	Seguimento.....	30
15.	Prognóstico.....	32
VII.	Conclusão.....	33
VIII.	Agradecimentos.....	34
IX.	Referências Bibliográficas.....	35

I. Resumo

A hemorragia uterina anormal (HUA), em mulheres em idade fértil e não gestantes, define-se como qualquer alteração na frequência, regularidade, duração ou volume normais da menstruação, ou ainda, como uma hemorragia intermenstrual não programada que pode ocorrer, por exemplo, em mulheres sob contraceção hormonal. É uma das queixas mais comuns na população feminina adolescente, sendo a causa mais frequente a anovulação associada à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Nos últimos anos, foram implementadas algumas alterações com o objetivo de padronizar a nomenclatura, a avaliação e a gestão da HUA em adolescentes.

Dada a elevada prevalência destes diagnósticos nesta população e o seu efeito negativo na qualidade de vida, os prestadores de cuidados de saúde devem ser capazes de reconhecer um padrão menstrual anormal e procurar fornecer cuidados atualizados e baseados em evidências, embora persista alguma variabilidade. A classificação PALM-COEIN deve ser usada na avaliação. A avaliação deve focar-se em excluir as etiologias mais comuns de HUA nas adolescentes - as causas não estruturais - visto a imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário ser um diagnóstico de exclusão.

A história clínica, o exame objetivo e os exames complementares de diagnóstico são fundamentais no diagnóstico diferencial. A abordagem terapêutica deve basear-se na etiologia subjacente e na gravidade da hemorragia, sendo frequentemente necessária uma abordagem multidisciplinar. A maioria das doentes melhora com terapêutica farmacológica, sendo a primeira linha constituída pelo tratamento hormonal. Raramente é necessário tratamento cirúrgico.

O objetivo deste trabalho é rever a definição existente, contextos etiológicos, fisiopatologia, avaliação e orientação terapêutica da HUA em adolescentes, salientando a nomenclatura universalmente aceite na atualidade e as orientações para uso na prática clínica.

Palavras-chave: hemorragia uterina anormal, adolescentes, anovulação

II. Abstract

Abnormal uterine bleeding (AUB) is, implicitly, non-gestational and in the reproductive years. Any alteration in the normal frequency, regularity, duration, or volume of menstrual bleeding as well as intermenstrual bleeding and unscheduled bleeding with pharmaceutical agents designed to suppress menstrual function. It is one of the most common complaints in the adolescent female population, with anovulation associated with the immaturity of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis being the most frequent cause. In recent years, changes have been made to standardize nomenclature, evaluation, and management of AUB in adolescents.

Due to a high prevalence of these diagnoses in this population and their impact on quality of life, healthcare providers should be able to recognize abnormal menstrual patterns and strive to provide updated, evidence-based care, although some variability persists. The PALM-COEIN classification should be used in the evaluation. The assessment should focus on excluding the most common causes of AUB in adolescents – non-structural causes – as the immaturity of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis is a diagnosis of exclusion.

Clinical history, physical examination and complementary tests are essential in the differential diagnosis. The therapeutic approach should be based on the underlying etiology and the severity of bleeding, often requiring a multidisciplinary approach. Most patients improve with pharmacological therapy, with hormonal treatment being the first-line approach. Surgical treatment is rarely needed.

The aim of this work is to review the existing definition, etiologies, pathophysiology, evaluation, and management of AUB in adolescent females, highlighting the current universally accepted nomenclature and guidelines for use in clinical practice.

Keywords: Abnormal Uterine Bleeding, Adolescents, Anovulation

III. Lista de Abreviaturas

AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides

AUB – Abnormal Uterine Bleeding

CHC – Contraceptivo hormonal combinado

COC – Contraceptivo Oral Combinado

DHEA-S - Sulfato de dehidroepiandrosterona

DIU – Dispositivo intrauterino

DST – Doença sexualmente transmissível

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

FSH – Hormona folículo-estimulante

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas

hCG – Gonadotrofina Coriônica Humana

HHO – Hipotálamo-Hipófise-Ovário

HMA – Hemorragia Menstrual Abundante

HUA – Hemorragia Uterina Anormal

IMC – Índice de Massa Corporal

LH – Hormona Luteinizante

LNG – Levonorgestrel

MPA - Acetato de medroxiprogesterona

NCBI – *National Center for Biotechnology Information*

PBAC - *Pictorial Blood Loss Assessment Chart*

TSH - *thyroid stimulating hormone*

SIU – Sistema Intrauterino

SOP – Síndrome do Ovário Poliquístico

SSRI - *Selective serotonin reuptake inhibitors*

IV. Introdução

A hemorragia uterina anormal (HUA), em mulheres em idade fértil e não gestantes, define-se como qualquer alteração na frequência, regularidade, duração ou volume normais da menstruação, ou ainda, como uma hemorragia intermenstrual não programada que pode ocorrer, por exemplo, em mulheres sob contraceção hormonal(1). É uma das queixas mais comuns na população feminina adolescente(2), sendo uma causa frequente de ida ao serviço de urgência, e representando pelo menos 30% dos motivos de consulta em ginecologia(3).

Existem inúmeros estudos que demonstram que a HUA tem um grande impacto na qualidade de vida das adolescentes, interferindo negativamente nas suas atividades de vida diária, na sua aprendizagem e na sua vida social (4,5).

Apesar da prevalência da HUA nas adolescentes ser superior à das mulheres adultas (37% vs 10-20%), a maioria das recomendações não estão adaptadas para esta faixa etária, o que resulta num desafio quer a nível diagnóstico, quer a nível terapêutico(5). Para além disto, o diagnóstico desta condição na adolescência é muitas vezes tardio, graças à dificuldade em reconhecê-la. A irregularidade dos ciclos menstruais, a inconsistência na procura de avaliação médica e o constrangimento em discutir assuntos como a menstruação e a atividade sexual contribuem para esta problemática(5). Assim, é importante explicar às adolescentes e aos seus representantes as características da menarca e da menstruação, uma vez que estas podem fornecer informações precoces relativas a potenciais problemas de saúde(6).

A menarca é um dos marcos mais importantes na vida de uma mulher, ocorrendo em média por volta dos 12-13 anos e, tipicamente, 2 a 3 anos após a telarca(5,6). Contudo, este período pode divergir entre diferentes indivíduos e grupos étnicos, devido a fatores genéticos e socioeconómicos(7). Nos primeiros anos após a menarca, os ciclos podem ser irregulares em virtude da imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. No entanto, na maioria dos casos, estes tornam-se mais regulares nos três anos subsequentes(5,6). De facto, nas adolescentes, aproximadamente metade dos ciclos é anovulatório(5,8).

A duração normal de um ciclo menstrual em mulheres adultas é de 21 a 34 dias(6,9,10). Nos primeiros 5 a 7 anos após a menarca, os ciclos menstruais tendem a apresentar uma maior variabilidade em relação à mulher adulta, caracterizando-se por interlúnios entre 21 e 45 dias, cataménios entre 2 e 7 dias e perda menstrual média de 35 ml por ciclo (máximo 80 ml)(6,11–13).

A HUA pode ter diversas etiologias. Em 2011, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) propôs a classificação PALM-COEIN, cujas iniciais

correspondem às principais etiologias da HUA: Pólipo; Adenomiose; Leiomioma; Malignidade e hiperplasia; Coagulopatia; Disfunção Ovulatória; Endometrial; Iatrogénica; Causas ainda não classificadas. Esta classificação, ainda que imperfeita, permitiu uniformizar a terminologia e a nomenclatura a nível mundial, facilitando, deste modo, o diálogo entre os clínicos, os investigadores e os próprios doentes(14,15).

A classificação PALM-COEIN categoriza as causas de HUA em estruturais e não estruturais. A componente “PALM” engloba as causas estruturais, que são raras nas adolescentes, e a componente “COEIN” abrange as causas não estruturais, que são as mais comuns nesta população. A causa mais frequente nas adolescentes é a disfunção ovulatória, anteriormente designada por hemorragia uterina disfuncional, sendo este um diagnóstico de exclusão(5,15,16).

O principal objetivo deste estudo é compilar a evidência mais recente acerca do papel que a imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário desempenha nas hemorragias uterinas na adolescência, visto ser esta a causa mais comum de HUA nas adolescentes, bem como rever a classificação, a etiologia, a fisiopatologia, a apresentação clínica, o tratamento e o prognóstico desta condição, criando um documento atualizado e acessível.

V. Materiais e Métodos

De forma a redigir o presente trabalho, foi realizada uma pesquisa *online* de artigos científicos, recorrendo à base de dados Pubmed, NCBI, Science Direct® e Google Scholar.

Na pesquisa inicial foram utilizadas como palavras-chave “Abnormal Uterine Bleeding” ou “Abnormal Uterine Hemorrhage” ou “Dysfunctional Uterine Bleeding” em combinação com “adolescents”, “anovulation”, “immaturaty”, “hypothalamic-pituitary-ovarian axis”, “classification”, “physiopathology”, “diagnosis” e “management”.

A seleção dos artigos foi feita de acordo com os critérios de inclusão: “Female”, “Adolescent: 13-18 years” e de acordo com o seu título, resumo, data da publicação e frequência, e relevo da sua referenciação na literatura. Foram também analisadas as referências bibliográficas dos artigos selecionados consideradas relevantes para este trabalho.

Foram ainda usados como instrumentos de consulta o *Manual de Ginecologia* e o *Consenso Nacional sobre Hemorragias Uterinas Anormais* da Sociedade Portuguesa de Ginecologia dada a sua importância.

Desta forma, recolheram-se publicações entre os anos 2018 e 2023. Contudo, pela relevância de algumas referências bibliográficas presentes nos artigos inicialmente selecionados, foram igualmente usados artigos publicados antes de 2018.

VI. Discussão

1. Definições e alterações na nomenclatura

Em 2011, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) propôs uma alteração na nomenclatura e na terminologia, que foi revista em 2018, com o objetivo primordial de uniformizar a nível mundial e, desta forma, facilitar o diálogo entre médicos e investigadores e, mesmo, entre médicos de Medicina Geral e Familiar e especialistas em Ginecologia(14).

Para além da categorização etiológica discutida mais à frente, a HUA também se pode classificar de acordo com a sua duração, volume, frequência, regularidade, relação com o cataménio e idade reprodutiva, aguda ou crónica(15). Neste sentido, a Sociedade Portuguesa de Ginecologia, adaptou estes conceitos para a língua portuguesa, que surgem esquematizados na tabela 1 (“Definições de hemorragia uterina”)(17):

Característica		Terminologia	Definição
Hemorragia menstrual	Regularidade (Variação em dias, de ciclo para ciclo, nos últimos 6 meses; Normal \leq 9 dias)	Regular	Variação de ciclo para ciclo \leq 9 dias, num período de referência de 6 meses
		Irregular	Variação de ciclo para ciclo $>$ 9 dias, num período de referência de 6 meses
	Volume (Normal – 5 a 80 ml; difícil avaliação)	Abundante	Hemorragia menstrual excessiva que interfere na qualidade de vida. Pode ocorrer isoladamente ou associada a outros sintomas
	Frequência (Normal – a cada 24 a 38 dias, nos últimos 6 meses)	Frequente	Hemorragia com intervalos \leq 24 dias (mais de 7 episódios de hemorragia num período de 6 meses)
		Infrequente	Hemorragia com intervalos $>$ 38 dias (4 ou 5 episódios de hemorragia num período de 6 meses)
		Ausente (amenorreia)	Hemorragia ausente num período de 6 meses
	Duração (Normal – até 8 dias, nos últimos 6 meses)	Prolongada	Hemorragia menstrual que ultrapassa os 8 dias de duração
Hemorragia Irregular, Não Menstrual		Intermenstrual	"Episódios irregulares de hemorragia, habitualmente escassos e curtos, que ocorrem fora do cataménio"
		Pós-coital	Hemorragia após o coito

	<i>Spotting</i> pré e pós-menstrual	"Hemorragia que pode ocorrer regularmente 1 ou mais dias antes ou após o cataménio"
Hemorragia fora da idade reprodutiva	Hemorragia pós-menopausa	"Hemorragia que ocorre mais de 1 ano após a última menstruação (menopausa)"
	Menarca precoce	Hemorragia antes dos 9 anos de idade
HUA aguda ou crónica	HUA aguda	HUA associada a perda hemática em quantidade suficiente para requerer intervenção imediata para controlo da perda
	HUA crónica	HUA que é anormal em duração, volume, e/ou frequência, presente nos últimos 6 meses

Tabela 1: Definições de hemorragia uterina. Adaptação da Sociedade Portuguesa de Ginecologia. *Definições de hemorragia uterina*. Em Sociedade Portuguesa de Ginecologia. *Consenso Nacional sobre Hemorragias Uterinas Anormais*. In 2018 [cited 2023 Sep 1]. p. 9.

É relevante destacar que os termos mencionados na tabela 1 são preferidos e estabelecidos como substitutos de designações como “hemorragia uterina disfuncional”, “menorragia”, “metrorragia”, “menometrorragia”, “hiper/hipomenorragia” e “polimenorragia”(15,18).

2. Classificação Etiológica

A classificação PALM-COEIN traduz as iniciais das principais etiologias das HUA e divide-as em 2 grupos: PALM, as hemorragias uterinas de origem estrutural, que são raras nas adolescentes; e COEIN, as de origem não estrutural, mais frequentes nesta população(14,15). Esta classificação foi estabelecida apenas para as HUA em idade fértil e em mulheres não grávidas(14,15).

A causa mais frequente na população adolescente é a disfunção ovulatória, um diagnóstico de exclusão que ocorre em cerca de 95% das adolescentes com HUA, e que é descrita neste sistema como HUA-O (2). Nos primeiros 2 anos após a menarca, a disfunção ovulatória é habitualmente fisiológica devido à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, resultando em ciclos irregulares, que se manifestam através de padrões menstruais que podem variar entre amenorreia e hemorragia menstrual abundante e irregular(6,19). Porém, qualquer condição que afete o eixo hipotálamo-hipófise-ovário pode causar anovulação e deve ser excluída(20).

Estas condições, que são patológicas, incluem o hiperandrogenismo (SOP, hiperplasia congênita da suprarrenal, tumores produtores de androgénios), a hiperprolactinemia, a disfunção hipotalâmica (stress, distúrbios alimentares, obesidade, desnutrição ou variações rápidas de peso, exercício físico intenso), a patologia da tiroide, a patologia hipofisária e a insuficiência ovárica prematura(6,15,21).

A segunda causa mais comum na adolescência é o grupo das coagulopatias (HUA-C), que afeta cerca de 20% das adolescentes com hemorragia menstrual abundante, e que inclui patologias como a Doença de Von Willebrand, a púrpura trombocitopénica idiopática, os distúrbios funcionais das plaquetas, como a trombostenia de Glanzmann e a Síndrome de Bernard-Soulier, e a trombocitopenia secundária a malignidade ou tratamentos oncológicos(2,5,12,18). Muitas adolescentes com ciclos anovulatórios têm concomitantemente um distúrbio da coagulação e, por isso, esta etiologia deve ser considerada antes de se estabelecer o diagnóstico de disfunção ovulatória(12).

A etiologia endometrial (HUA-E) não é frequente na adolescente(21).

As causas iatrogénicas (HUA-I) incluem fármacos como os anticoagulantes, contraceptivos hormonais, e outros medicamentos que interferem com a ovulação, como os antipsicóticos(2).

Outras causas de HUA a considerar são problemas relacionados com gravidez, traumatismos sexuais, corpos estranhos e doenças sexualmente transmissíveis (DST). As infeções por *Chlamydia trachomatis* e por *Neisseria gonorrhoeae* são mais frequentes nas

adolescentes sexualmente ativas do que em qualquer outra faixa etária e podem evoluir para Doença Inflamatória Pélvica(5,20,22). A cervicite e a endometrite infecciosa podem apresentar-se clinicamente por HUA, nomeadamente se esta estiver associada a dor pélvica (20). Estas causas devem ser excluídas mesmo que, de acordo com a jovem, esta não seja sexualmente ativa(6). As HUA que não se enquadram em nenhum outro grupo etiológico são classificadas como “causas ainda não classificadas” ou “Não classificáveis” (HUA-N)(2,14).

Na tabela 2 é apresentada uma lista de potenciais causas de HUA na adolescência(21,23).

PALM (Causas estruturais)		COEIN (Causas não estruturais)	
Pólipos	<ul style="list-style-type: none"> • Cervical • Endometrial • Vaginal • Vulvar 	Coagulopatias	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia (púrpura trombocitopénica imune, leucemia, anemia aplásica) • Doença de Von Willebrand • Distúrbios funcionais das plaquetas (trombastenia de Glanzmann, Síndrome de Bernard-Soulier) • Défices de fatores de coagulação • Doença Hepática • Doença do tecido conjuntivo
Adenomiose		Disfunção ovulatória	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia uterina anovulatória por imaturidade do eixo HHO • Hiperandrogenismo (Síndrome do ovário policístico, hiperplasia congénita da suprarrenal, tumores produtores de androgénio) • Disfunção hipotalâmica (stress, distúrbios alimentares, obesidade, desnutrição ou variações rápidas de peso, exercício físico intenso) • Patologia tiroideia • Patologia hipofisária (tumor, enfarte) • Hiper cortisolismo (Síndrome de Cushing) • Hiperprolactinemia, • Insuficiência Ovária Primária • Diabetes Mellitus • Doença Renal • Lúpus Eritematoso Sistémico

Leiomiomas		Causas Endometriais	<ul style="list-style-type: none"> • Endometrite
Malignidade e hiperplasia (lesões malignas e pré-malignas)	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma ou sarcoma do colo do útero • Tumor do ovário • Carcinoma ou sarcoma vaginal 	latrogénicas	<ul style="list-style-type: none"> • Contraceptivos hormonais e não hormonais (DIU de cobre) • Anticoagulantes • Inibidores das plaquetas • Esteroides anabólicos e corticosteroides • Quimioterapia e Radioterapia • Antipsicóticos (risperidona) • Antidepressivos (SSRIs) • Anticonvulsivantes (Valproato de sódio)
	Não Classificável		
<p>Outras etiologias incluem: laceração vaginal, corpo estranho vaginal, gravidez, doenças sexualmente transmissíveis, malformações vasculares, rotura de quisto do ovário, anomalias uterinas congénitas e doença inflamatória pélvica.</p>			

Tabela 2: Etiologias das Hemorragias Uterinas Anormais na adolescência.

3. Classificação HyPO-P

O diagnóstico de HUA-O abrange uma ampla gama de causas de disfunção ovulatória, que se podem manifestar por amenorreia ou por uma menstruação com início irregular e volume variável.

A classificação FIGO para as disfunções ovulatórias (HyPO-P) divide as causas em 4 tipos:

Tipo I: Hipotalâmica

Tipo II: Pituitária

Tipo III: Ovária

Tipo IV: Síndrome do Ovário Poliquístico

A esta classificação foi atribuído o acrónimo HyPO-P, onde o “P” se encontra separado das outras 3 categorias (hipotalâmica, pituitária e ovária), com a finalidade de salientar que a síndrome do ovário poliquístico não reside numa única localização anatómica.

O segundo nível de categorização diz respeito à estrutura anatómica que se sabe ou suspeita que esteja afetada, conforme indicado pelo acrónimo GAIN-FIT-PIE. Este refere-se a:

G: Genético; A: Autoimune; I: Iatrogénico; N: Neoplásico; F: Funcional; I: Infecioso/Inflamatório; T: Trauma e Vascular; P: Fisiológico (“Physiological”); I: Idiopático; E: Endócrino

Já o terceiro nível identifica uma entidade específica que causa ou contribui para o distúrbio ovulatório.(1,24)

4. Ciclo menstrual normal em adolescentes

A compreensão da fisiologia menstrual normal e dos padrões menstruais adequados em adolescentes, incluindo idade média da menarca, duração esperada do ciclo e da menstruação, e quantidade de fluxo menstrual, desempenha um papel crucial para fornecer um aconselhamento apropriado, educação e tranquilidade tanto às adolescentes quanto às suas famílias. Além disso, essa compreensão é essencial para identificar anomalias menstruais que justifiquem uma avaliação e um tratamento adicionais(10).

O ciclo menstrual assume um papel crucial como indicador do estado de saúde geral de um indivíduo e permite a identificação oportuna de quaisquer achados preocupantes(6,10).

Diversos estudos norte-americanos demonstraram que a idade da menarca se tem mantido estável entre os 12 e os 13 anos nas últimas 5 décadas, em adolescentes com um estado nutricional adequado e residentes em países desenvolvidos(10,21). Um índice de massa corporal (IMC) mais elevado tem sido associado a telarca e menarca precoces, porém a evidência varia relativamente aos grupos étnicos em que isto acontece (6,10,21). Por outro lado, um IMC baixo e uma percentagem de gordura corporal reduzida é associada a uma menarca tardia. Deste modo, a percentagem de gordura corporal parece ser um fator importante para a idade da menarca e para a manutenção de ciclos menstruais regulares. Tem sido sugerido que é necessário um mínimo de 17% de gordura corporal para ocorrer a menarca, e um mínimo de 22% para a manutenção de ciclos menstruais regulares nas adolescentes mais velhas(6,10).

Na maioria das jovens, a menarca ocorre 2 a 3 anos após a telarca – o primeiro sinal da puberdade nas raparigas. A ausência de menstruação aos 15 anos, isto é, amenorreia primária, ou aos 14 anos, na presença de sinais de hirsutismo, perturbações alimentares ou anomalias anatómicas, ou a ausência de caracteres sexuais secundários, devem motivar uma avaliação mais aprofundada. A ausência de menarca três anos após a telarca deverá igualmente ser avaliada(5,6,10).

Nos primeiros cinco a sete anos após a menarca, os ciclos menstruais tendem a apresentar maior variabilidade em relação à mulher adulta, caracterizando-se por interlúnios entre 21 e 45 dias, cataménios de 2 a 7 dias e perda de sangue menstrual média de 35 ml por ciclo(6,10–12,25). Estima-se que a duração do ciclo esteja estabilizada cerca de 6 anos após a menarca(10,13).

A amenorreia secundária, ou seja, a ausência de menstruação após a menarca ou após ciclos menstruais regulares, com a duração de 3 meses, ou 90 dias, e ciclos com duração inferior a 21 dias ou, ainda, hemorragia intermenstrual, devem ser investigadas(10).

A estimativa da quantidade de fluxo menstrual pode ser um desafio, quando baseada apenas no relato da doente. Contudo, considera-se normal a utilização de 3 a 6 produtos de higiene menstrual por dia. Algumas doentes podem referir uma troca mais frequente destes produtos por motivos de higiene. Neste sentido, é importante perguntar-lhes se estes produtos atingiram a sua capacidade máxima de absorção aquando da troca (10,11,21).

Quando o fluxo menstrual tem uma duração igual ou superior a 7 dias e/ou que ultrapassa os 80 ml é considerado anormal e sugestivo de hemorragia menstrual abundante. Outras pistas que o indicam, incluem: história de impregnar pensos higiénicos ou tampões a cada 1 a 2 horas, necessitar de 2 produtos menstruais simultaneamente, como um tampão e um penso, a presença de coágulos de tamanho superior a uma moeda de 20 cêntimos, e sujar a roupa ou a roupa de cama apesar do uso de um produto de higiene menstrual(6,10,12,21,26).

A utilização de uma ferramenta padronizada como o *Pictorial Blood Loss Assessment Chart* (PBAC), apesar de não estar aprovada para estas idades, pode ser útil para obter uma medida mais objetiva do fluxo menstrual. Esta ferramenta é válida em mulheres adultas, sendo que um score igual ou superior a 100 indica a presença de HMA, o que justifica um estudo mais aprofundado e uma avaliação de distúrbios hemorrágicos. Porém, nas adolescentes, este sintoma deve-se maioritariamente a ciclos anovulatórios(10,21,26).

5. Fisiopatologia

A imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário no período peri-menarca pode resultar em ciclos anovulatórios e em hemorragias menstruais irregulares (20). A causa da hemorragia anovulatória é geralmente atribuída a uma ausência de resposta adequada à hormona luteinizante (LH) durante o ciclo menstrual, devido a uma imaturidade do eixo HHO. Mais especificamente, o estrogénio não induz, de forma consistente, um pico de hormona luteinizante (LH), como acontece num ciclo ovulatório bem estabelecido(21). Na ausência de um pico de LH, não ocorre ovulação e, por isso, os folículos sofrem atresia. Consequentemente, não há formação de corpo lúteo nem produção de progesterona(7,21,27).

Deste modo, a exposição do endométrio aos estrogénios não é contraposta pela progesterona, por isso, este sofre proliferação. Porém, sem um suporte estromal e vascular adequado, o endométrio torna-se frágil e instável, com consequente necrose focal e descamação parcial e não uniforme, pelo que o padrão menstrual deixa de ser cíclico e passa a ser irregular quanto ao volume e à duração(7,20,27).

Ciclos anovulatórios são comuns e considerados fisiológicos nos dois primeiros anos após a menarca, à medida que o eixo hipotálamo-hipófise-ovário amadurece. Quando estes ciclos persistem por um período mais longo, deve ser realizada uma avaliação detalhada, de forma a excluir condições que afetem o eixo HHO e que cursam também com anovulação(20,21,27).

6. História Clínica

A história clínica e o exame objetivo completos são fundamentais quer na investigação da HUA, que deve ser guiada pelo sistema PALM-COEIN, quer para dirigir os exames complementares de diagnóstico e auxiliar na escolha dos tratamentos mais adequados (28).

O ciclo menstrual assume um papel crucial como indicador do estado de saúde geral das adolescentes (6). Uma história menstrual precisa é essencial para determinar se as suas experiências se enquadram no espectro da normalidade. Neste sentido, deve inquirir-se acerca da idade de início da menarca, uma vez que ciclos anovulatórios são fisiológicos nos primeiros anos de vida e a menarca tardia tem sido associada a ciclos anovulatórios mais longos. Para além disso, deve questionar-se se a menarca foi espontânea ou induzida e aprofundar a investigação acerca do padrão menstrual, mais especificamente: duração do ciclo e duração, quantidade, cor e variabilidade do fluxo menstrual. Termos como “normal” ou “regular” devem ser evitados, visto que as adolescentes, particularmente as que se encontra no período perimenarca, podem não compreender o que é considerado normal ou regular (20,21,29).

A data da última menstruação e as suas características podem auxiliar quer na avaliação da duração do ciclo, quer na avaliação da presença de ciclos regulares e ovulatórios. Pode ser relevante explicar que o ciclo se conta a partir do 1º dia da menstruação até ao 1º dia da menstruação seguinte, ao inquirir a adolescente(6).

Para avaliar a quantidade de fluxo menstrual, pode perguntar-se o número de pensos higiénicos ou tampões usados num período de 24 horas, sendo que atingir a capacidade máxima de um produto de higiene menstrual a cada 1-2 horas deve motivar uma avaliação mais urgente(6,21). Relativamente às características do fluxo, deve questionar-se se há exteriorização de coágulos de sangue, sobretudo durante a noite, ou se a doente já experienciou uma sensação de fluxo abundante, se suja a roupa, mesmo com o uso apropriado do penso ou tampão, uma vez que estes sinais sugerem um distúrbio hematológico(20,21). Embora não estejam aprovadas para esta faixa etária, podem ser usadas ferramentas como o *Pictorial Blood Assessment Chart* (PBAC) ou “apps” de calendários menstruais online, de forma a auxiliar a caracterização do fluxo(26,30).

Deve igualmente inquirir-se acerca de sintomas associados à menstruação, tais como, dismenorreia, que tem vindo a ser associada a ciclos ovulatórios, dor pélvica, hemorragias intermenstruais, corrimento vaginal, ou síndrome pré-menstrual (21,31).

Para além do já mencionado, é fundamental avaliar a qualidade de vida durante a menstruação, nomeadamente, se a jovem deixa de ir à escola ou de praticar desporto ou

outras atividades do seu interesse, devido ao fluxo menstrual, dor ou ambos, pois esta informação pode ser útil para direcionar o tratamento (21,30).

Após criar um ambiente propício para abordar temas do foro íntimo da adolescente, questões relacionadas com a atividade sexual também devem ser colocadas, nomeadamente, perguntar se há hemorragias pós-coitais, caso a jovem já tenha iniciado a atividade sexual (11,21). Dada a elevada prevalência de morbidade e de mortalidade, a exclusão de uma gravidez e de complicações associadas também deve fazer parte da investigação inicial(20).

A colheita de uma anamnese cuidada inclui o despiste de outras hemorragias concomitantes, tais como epistáxis, gengivorragias, equimoses/ hematomas frequentes, hemorragias prolongadas após a extração de dentes ou história de hemartrose, que são sinais de alarme para distúrbios da coagulação(21,32). Ainda se devem excluir sintomas sugestivos de anemia, tais como, cefaleias, palpitações, dispneia, astenia, tontura e pica, e outros que direcionem para etiologia sistémica, nomeadamente hipertiroidismo, hiperprolactinemia, síndrome do ovário policístico, patologia hipotalâmica ou da suprarrenal(11,21).

A investigação de antecedentes pessoais, familiares e medicação habitual deverá ser minuciosa(33). No que diz respeito aos antecedentes pessoais, salienta-se a importância de perguntar se há, para além de antecedentes de patologia hemorrágica, ou outras patologias com afeção do tecido conjuntivo, doença hepática, renal ou cardiovascular(11).

Relativamente à história familiar, é importante questionar, para além de antecedentes menstruais, se existe, nos familiares de 1º grau, história de histerectomia e hemorragias pós-parto, se há coagulopatias hereditárias (sendo a mais comum a doença de Von Willebrand), história de transfusões, doenças autoimunes ou tumores hormono-dependentes conhecidos. Dado que o tratamento das HUA passa muitas vezes pela contraceção hormonal combinada, é necessário aferir se há contraindicações à mesma, sendo assim relevante questionar acerca de eventos tromboembólicos nestes familiares(11,21,32).

Quanto à medicação habitual deve questionar-se, nesta faixa etária, sobretudo acerca do consumo de anti-inflamatórios não esteroides, anticoagulantes, glucocorticoides, contraceptivos hormonais, antipsicóticos, SSRIs e produtos de ervanária (7,11).

7. Exame Objetivo

O primeiro passo do exame físico da adolescente deve ser a avaliação do estado hemodinâmico(11). Assim, devem primeiro ser aferidos os sinais vitais. Sinais como taquicardia, hipotensão ou hipotensão ortostática sugerem instabilidade hemodinâmica, o que necessita de tratamento emergente(21). É importante ter em consideração que embora a taquicardia e a hipotensão ortostática possam ser os únicos sinais de anemia grave, doentes jovens podem não os apresentar, mesmo em casos de anemia severa(29). Também se deve pesar e calcular o IMC da adolescente, uma vez que, como já mencionado, ambos podem ser a causa de HUA(11).

No que respeita à inspeção da pele, devem procurar-se equimoses, petéquias, palidez, acne, acantose nigricans e hirsutismo(11,21). Outros componentes importantes do exame físico nestas adolescentes são o exame oftalmológico, a palpação da tiroide, a auscultação cardíaca para excluir a existência de sopros, o exame mamário com a finalidade de determinar o estadio de Tanner e detetar uma possível galactorreia, o exame músculo-esquelético para detetar hiper mobilidade e a palpação abdominal e pélvica(21).

Nas jovens que ainda não iniciaram a atividade sexual, é recomendado examinar os genitais externos, de forma a avaliar a presença de clitoromegália, anomalias estruturais, corpos estranhos, trauma e corrimento vaginal. Nas adolescentes sexualmente ativas, o exame com o espéculo é útil na medida em que permite visualizar o colo do útero e o canal vaginal, assim como a palpação bimanual permite perceber se há massas anexiais ou dor à palpação(21,29).

8. Avaliação Laboratorial

A avaliação laboratorial das adolescentes com HUA deve ser dirigida pela história clínica e exame objetivo. Em primeiro lugar, se os sinais vitais sugerirem instabilidade hemodinâmica, está indicada uma avaliação na sala de emergência e devem ser solicitados de imediato a tipagem do grupo de sangue e a prova cruzada(11,12,28).

Em todas as adolescentes com HUA é importante excluir gravidez através do doseamento de hCG na urina ou no sangue(13,27). Os exames de primeira linha devem igualmente incluir o hemograma, com o valor da hemoglobina e do hematócrito, com fórmula leucocitária e contagem plaquetária para averiguar se existe anemia, microcitose ou trombocitopenia(7,13,28). Para além disso deve ser pedido o doseamento da ferritina, de modo a avaliar se há anemia ferropénica. É necessária alguma cautela ao interpretar os valores de ferritina, uma vez que estes estão baixos quando existe uma anemia ferropénica, mas encontram-se elevados nos estados inflamatórios, pois a ferritina é um reagente de fase aguda(12,21).

Dado que a imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário é um diagnóstico de exclusão, é fundamental excluir outras etiologias de HUA(20). Neste sentido, devem excluir-se distúrbios da hemóstase sendo, por isso, recomendado pedir o tempo da protrombina, o tempo da tromboplastina parcial ativada, o tempo de tromboplastina e os níveis de fibrinogénio(28). Caso a HUA tenha tido início na menarca ou houver história pessoal ou familiar de distúrbios da coagulação, devem ser solicitados os níveis de antigénio do Fator de Von Willebrand, a atividade do cofator da ristocetina e a atividade do Fator VIII(21,28).

Exames adicionais podem ser considerados em segunda ou terceira linha, dependendo da suspeita clínica(21). Relativamente às endocrinopatias, se houver suspeita de patologia tiroideia, deve ser pedida a determinação dos níveis de TSH (*thyroid stimulating hormone*), visto que quer o hipotiroidismo quer o hipertiroidismo podem ser causa de HUA(2,11,13,21). Deve também dosear-se o nível de prolactina para excluir um possível adenoma hipofisário(2). Nas adolescentes que apresentem sinais e sintomas de SOP ou hiperandrogenemia, devem dosear-se os níveis de androgénios, incluindo testosterona total e livre, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) para excluir tumores da suprarrenal, androstenediona, e LH e FSH para auxiliar na avaliação da função hipofisária e ovárica(2,21).

Finalmente, devem igualmente ser excluídas infeções sexualmente transmissíveis nas jovens sexualmente ativas, nomeadamente, *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, através de um teste de amplificação de ácidos nucleicos à urina, e às amostras uretrais, vaginais e cervicais(2,11,21).

9. Exames de imagem

Os exames de imagem não estão recomendados por rotina, uma vez que as causas estruturais são raras nas adolescentes(21). A ecografia pélvica deverá ser usada quando as jovens não respondem à terapêutica inicialmente implementada, para avaliar a espessura do endométrio ou caso o médico julgue que este exame possa acrescentar informação relevante. Caso o exame físico e a ecografia pélvica não sejam esclarecedores, a ressonância magnética pélvica é o exame mais indicado a realizar, visto que é o mais sensível e o que permite visualizar melhor a anatomia pélvica (11,13,21).

Teste Laboratorial	Hipótese de diagnóstico
1ª linha	
Teste de gravidez	Complicações da gravidez (ex.: aborto espontâneo)
Hemograma Completo com fórmula leucocitária (e contagem de plaquetas)	Anemia, microcitose e trombocitopenia
Ferritina	Défice de ferro
Tempo de protrombina	Défice de factor VII (se prolongado)
Tempo de tromboplastina parcial ativado	Défice de factor VIII, IX, XI, XII (se prolongado)
Tempo de trombina	Hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia ou contaminação por heparina
Fibrinogénio	Hipofibrinogenemia ou disfibrinogenemia
2ª linha	
Teste de amplificação de ácidos nucleicos aos exsudatos vaginais, cervicais, uretrais (Chlamydia trachomatis, Neisseria Gonorrhoeae)	Doenças sexualmente transmissíveis
TSH	Patologia tiroideia
Perfil de Von Willebrand (antigénio factor de Von Willebrand, cofactor ristocetina, Factor VIII, análise multimérica)	Doença de Von Willebrand
Testosterona Total e Livre, sulfato de dihidroepiandrosterona, androstenediona	Síndrome do Ovário Poliquístico, outras causas de hiperandrogenismo
3ª linha	
Função plaquetária e testes de agregação	Disfunções da agregação plaquetar

Tabela 3: Exames Laboratoriais a solicitar perante uma HUA. Adaptado de Haamid F, Sass AE, Dietrich JE. *Tiered approach to the investigation of HMB*. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol [Internet]. 2017 Jun 1;30(3):335–40.

10. Orientação Terapêutica

Na hemorragia por disfunção ovulatória, a abordagem terapêutica começa com a avaliação da estabilidade hemodinâmica, seguida pela determinação da causa subjacente, para depois se proceder à terapêutica médica baseada na etiologia e na severidade da anemia (28,34).

Raramente é necessária uma intervenção cirúrgica, visto que a sintomatologia de 90% destas doentes melhora exclusivamente com terapêutica médica. Os principais objetivos do tratamento são estabelecer e/ ou manter a estabilidade hemodinâmica, corrigir a anemia, estabelecer um padrão de ciclo regular, prevenir a recorrência e as consequências da anovulação, tais como anemia, infertilidade ou uma neoplasia endometrial e melhorar a qualidade de vida(22,23,27).

Na HUA aguda, a abordagem terapêutica deve ser efetuada de acordo com a intensidade da hemorragia que é classificada como: ligeira, moderada e grave (20).

Classifica-se como hemorragia ligeira uma menstruação com duração superior a 7 dias ou ciclos com duração inferior a 24 dias durante pelo menos 2 meses. O fluxo menstrual pode encontrar-se ligeira ou moderadamente aumentado. Já o valor de hemoglobina pode ser normal (≥ 12 g/dl) ou estar ligeiramente reduzido (10 a 12 g/dl).

Por outro lado, a hemorragia moderada é aquela cuja duração da menstruação é moderadamente prolongada (>7 dias) ou há menstruações a cada 1 a 3 semanas, com um fluxo menstrual moderado a abundante e um valor de hemoglobina ≥ 10 g/dl.

As HUA são classificadas como graves quando o valor de hemoglobina é inferior a 10 g/dl, os ciclos menstruais são irregulares e o fluxo menstrual é abundante, podendo causar ou não instabilidade hemodinâmica(23,35). Está indicado o internamento quando o valor de hemoglobina é inferior a 7 g/dl ou quando se encontra entre 8 e 10 g/dl com hemorragia ativa concomitante, se houver instabilidade hemodinâmica, anemia sintomática, necessidade de terapêutica endovenosa ou de intervenção cirúrgica (5).

Na hemorragia refratária ao tratamento, isto é, quando a adolescente não responde à terapêutica médica, ou se apresenta anemia grave, deve prosseguir-se para um estudo adicional, visto a sua etiologia poder ser um distúrbio hemorrágico, o que pode implicar uma abordagem multidisciplinar. Neste caso, devem ser instituídas medidas terapêuticas adicionais como fármacos antifibrinolíticos(18,23,32).

Já a HUA crónica não necessita de intervenção imediata, sendo o seu tratamento semelhante ao tratamento de manutenção da HUA aguda(5,36).

É importante salientar que nas mulheres com disfunção ovulatória e que têm excesso de peso, a perda ponderal, uma dieta equilibrada e o exercício físico devem ser encorajados (22,24).

De seguida, será abordada em maior detalhe a abordagem terapêutica, tendo em conta a estabilidade hemodinâmica e o nível de hemoglobina.

10.1. Hemorragia Uterina Anormal Ligeira

Nas adolescentes com HUA ligeira é necessário esclarecer a sua sintomatologia e tranquilizar. Deve aconselhar-se a elaboração do calendário menstrual de forma a ajudar a monitorizar e caracterizar o fluxo menstrual(23).

Caso a jovem relate que a hemorragia interfere com a sua qualidade de vida, a prescrição de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o ibuprofeno (600 a 1200 mg/dia) ou o naproxeno (250 a 500 mg 2 vezes/dia), poderá estar indicada, uma vez que, para além de melhorar a dismenorreia, há estudos que demonstram redução do fluxo menstrual em 25% a 35% em cerca de três quartos das mulheres com HMA(9,22,34,37). Numa revisão sistemática que compara o efeito dos AINEs com placebo, concluiu-se que o ácido mefenâmico, o naproxeno, o ácido meclofenâmico e o diclofenac reduziram o fluxo menstrual em 23 a 74 mL. O ibuprofeno parece ser menos eficaz a reduzir o fluxo do que o ácido mefenâmico ou o naproxeno(38).

Nas doentes com suspeita de coagulopatias, a terapêutica com AINEs deverá ser evitada, visto que estes podem afetar a função plaquetar, aumentando a hemorragia(5,37).

Caso o valor de hemoglobina se encontre entre 10-12 g/dl, deverá ser feita uma suplementação com 60 mg de ferro oral por dia(18).

A prescrição de contraceptivos hormonais combinados justifica-se perante a necessidade de contraceção(23,34).

Assim, nesta situação a atitude deverá ser expectante e a jovem deverá ser reavaliada em consulta de Ginecologia a cada 3 a 6 meses ou mais cedo se a HUA persistir ou houver agravamento(5,7).

10.2. Hemorragia Uterina Anormal Moderada

Nestas jovens, para além da suplementação com ferro que visa tratar a anemia, é necessária terapia hormonal de forma a estabilizar a proliferação e descamação endometrial.

Não há consenso relativamente a regimes de contraceção oral combinada ou com progestativos isolados(18).

Nas adolescentes com hemorragia ativa, a terapêutica de eleição é a COC monofásica (30-35 µg de etinilestradiol) a cada 6 horas durante 2 dias (até à reavaliação) ou até regressão da hemorragia, já que o estrogénio estimula a hemóstase e a progesterona estabiliza o revestimento endometrial. Depois, 1 comprimido a cada 8 horas durante 2 dias, seguido por 1 comprimido a cada 12 horas durante 2 dias e, finalmente, 1 comprimido por dia até perfazer 3 semanas(20,22).

Se a hemorragia persistir durante o descalonamento da dose, é possível instituir um regime de 2 comprimidos por dia até completar um ciclo de 21 dias. No caso de existirem náuseas devido às elevadas doses de E2, pode complementar-se o tratamento com ondansertón (4-8 mg)(22). Após 21 dias, deverá ser feita uma pausa de 7 dias na toma da COC ou uma substituição por placebo e, depois uma reavaliação. Este tratamento deve manter-se por 3-6 meses até se alcançar um valor mínimo de hemoglobina de 12 g/dl(18,34,38).

Caso haja contraindicações relativas à terapêutica com estrogénio, pode ser considerada a terapêutica com um progestativo. Um regime possível seria o acetato de medroxiprogesterona (10-20 mg) a cada 6-12 horas, durante uma semana, ou o acetato de noretisterona (5-10 mg) a cada 6 horas até cessação da hemorragia e, depois, com redução progressiva da dose(11,12,18,34). Os protocolos de redução de dose não são consensuais(18). O ácido tranexâmico pode ser considerado como uma opção em jovens que recusem terapêutica hormonal(11).

Se se pretender contraceção podem ser consideradas as seguintes opções: CHC, SIU com libertação de levonorgestrel 52 mg (LNG), progestativo contínuo, implante de etonogesterel, sendo que os dois últimos podem associar-se a hemorragias uterinas irregulares. A utilização de SIU com libertação de levonorgestrel deve ser considerada em todas as faixas etárias(27).

Se não houver hemorragia ativa, o tratamento passa pela contraceção oral combinada monofásica (30-35 µg de etinilestradiol) ou progestativo cíclico e suplementação com ferro para tratar a anemia. Deve igualmente ser avaliada a necessidade de contraceção(20,34).

Na adolescente é importante estabelecer dias fixos do mês para iniciar o tratamento, de forma a garantir a correta administração da medicação(18,23).

10.3. Hemorragia Uterina Anormal Grave

Nestas doentes é necessário começar por avaliar a estabilidade hemodinâmica. Os critérios de internamento são os já mencionados na orientação terapêutica. As doentes com hemorragia uterina anovulatória que necessitam de internamento devem ser avaliadas que modo a excluir um distúrbio hematológico(23,28).

Na doente hemodinamicamente estável, o tratamento hormonal é considerado primeira linha(28). O regime de tratamento hormonal é semelhante ao da anemia moderada. Porém, deve ser tomado um comprimido de COC a cada 4 a 6 horas, nas primeiras 24 a 36 horas, até à redução da hemorragia. Se a hemorragia diminuir significativamente, a adolescente deve passar a tomar 1 comprimido a cada 8 horas durante 3 dias e, depois 1 comprimido a cada 12 horas até o hematócrito estar acima dos 30%(5,22).

Uma possível alternativa é a terapêutica com estrogénios de alta dose, sendo o esquema terapêutico o seguinte: 4 mg a cada 6 horas até a hemorragia parar (máximo 24h), seguido por 2 mg a cada 6 horas durante 2 dias, depois a cada 8 horas durante 2 dias, posteriormente a cada 12 horas e depois diariamente. Deve ser adicionado ao estrogénio um progestativo oral durante 10 a 14 dias, de modo a estabilizar o crescimento endometrial estimulado pelo estrogénio. Como já mencionado na hemorragia uterina moderada, antes de iniciar esta terapêutica deve ser prescrito um antiemético (5).

No caso de recorrência hemorrágica durante o descalonamento de dosagem, esta pode ser temporariamente aumentada para a dosagem mínima que controla a hemorragia(5,22).

O acetado de noretisterona constitui uma alternativa à terapêutica com progestativo, podendo ser administrado numa dose de 5-10 mg por via oral a cada 6 horas durante 4 dias, depois a cada 8 horas durante 3 dias e, posteriormente, a cada 12 horas durante 2 semanas(5,22).

Uma outra opção é o acetato de medroxiprogesterona (MPA) na dose de 10-20 mg por via oral a cada 6 a 12 horas durante uma semana, seguido por 1 comprimido a cada 12 horas durante uma semana e, depois, diariamente(5,39). Há um estudo (Bender *et al.*) que concluiu que o MPA é mais eficaz quando usado durante 10 dias em mulheres cuja menstruação tem duração inferior a 10 dias. Nas mulheres com duração de menstruação superior a 10 dias, este estudo recomenda a continuação do tratamento com outro método médico ou cirúrgico(40).

No tratamento de HUA aguda nas doentes sem uma causa estrutural identificada, a utilização de SIU só deve ser ponderada em doentes hemodinamicamente estáveis e

cl clinicamente capazes de tolerar uma redução da perda menstrual mais prolongada, uma vez que a eficácia deste tratamento demora mais tempo a manifestar-se, quando comparada com outras terapêuticas (12,31).

Os agonistas da GnRH suprimem a secreção de gonadotrofina e, assim, os níveis de estradiol, o que resulta em amenorreia(38). Estão indicados nos casos de HMA grave crônica, pois proporcionam um alívio sintomático temporário, não estando indicados na HMA aguda. No entanto, os seus efeitos secundários (sintomas vasomotores e perda de densidade mineral óssea) desencorajam o seu uso em adolescentes(5,39).

Os antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico e o ácido aminocaprício, são métodos não hormonais e não contraceptivos que podem ser usados isoladamente ou em associação com o tratamento hormonal(11,22,32). Estes promovem a formação de coágulos, resultando numa redução da perda menstrual até 50% nas adolescentes e melhoria da sua qualidade de vida(5). Porém, os efeitos adversos são frequentes e incluem náuseas, vômitos, cefaleias e dor abdominal. Também já foi reportada a ocorrência de trombose sistêmica após a utilização da terapia antifibrinolítica(38). Há estudos que demonstram que os antifibrinolíticos são tão eficazes quanto os COC na redução da HMA em adolescentes(22).

Se o valor de hemoglobina for inferior a 10 mg/dL ou houver instabilidade hemodinâmica, pode recorrer-se a estrogênio conjugado intravenoso, de forma a cessar a hemorragia rapidamente(38). Geralmente, 1 a 3 doses de 25 mg de estrogênio conjugado a cada 4 a 6 horas são suficientes para resolver a hemorragia. Caso a hemorragia não pare no período de 24 horas, pode ser necessário recorrer a um procedimento cirúrgico. Raramente são necessárias transfusões sanguíneas, mesmo em adolescentes cujo valor de hemoglobina é inferior a 6 mg/dL(38,39).

11. Hemorragia refratária ao tratamento

São raros os casos em que a hemorragia é refratária à terapêutica hormonal e agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico e o ácido aminocaprício. Contudo, quando tal acontece, é necessária uma avaliação adicional, com vista a determinar outras causas que não a anovulatória.

Nestes casos, fazem parte da intervenção terapêutica a curetagem uterina, a embolização das artérias uterinas, a ablação endometrial não histeroscópica e a histerectomia, sendo este último um tratamento definitivo que visa o controlo de uma hemorragia abundante(11,22,23,28).

12. Tratamento de Manutenção

O tratamento de manutenção após um episódio de HUA aguda é fundamental para prevenir futuros episódios, estabelecer um ciclo menstrual regular e melhorar a qualidade de vida(5,34). Nas adolescentes com hemorragia anovulatória, o principal objetivo é induzir ou restaurar o crescimento e a descamação de um endométrio cuja estrutura é estável(5).

Este tratamento vai depender do regime de terapêutica hormonal previamente instituído, da necessidade de contraceção e do valor de hemoglobina(23).

Quando o COC é a abordagem inicial, é essencial analisar o valor de hemoglobina. Se este for inferior a 10 g/dl, a abordagem de primeira linha é o COC, uma vez que, para além do efeito contraceptivo, este permite regular o ciclo e diminuir a dor menstrual, numa dose mínima de 50 µg de etinilestradiol 1 vez por dia, de forma contínua, durante pelo menos 3 meses (até hemoglobina \geq 10 g/dl) (5,23,27).

Durante a terapêutica com COC, é preferencial a prescrição de embalagens de 21 dias. Outra opção é dar indicação para remover o placebo das embalagens de 28 comprimidos para que a adolescente não tome inadvertidamente comprimidos que não contenham o princípio ativo, isto é, a hormona. A hemoglobina deverá ser monitorizada mensalmente até o seu valor ser igual ou superior a 10 g/dl e, depois, a cada 3 a 6 meses até o seu valor ser superior a 12 g/dl. (23).

Se o valor de hemoglobina for igual ou superior a 10 g/dl, deverá ser mantida a terapêutica com COC monofásico de forma cíclica (ie. toma de comprimidos que contenham o princípio ativo (hormona) durante 21 dias, seguido por 3 a 7 dias de placebo ou não tomar comprimido nestes dias, de forma a induzir hemorragia de privação) contendo pelo menos 30 µg de etinilestradiol, durante 3 a 6 meses. A hemoglobina deverá ser monitorizada a cada 3 a 6 meses até o seu valor ser superior a 12 g/dl. A pílula poderá ser mantida após este período se a adolescente desejar contraceção(23).

Nas jovens cuja abordagem inicial tenha sido o regime progestativo isolado e que desejam contraceção, está indicada a terapêutica com desogestrel, acetato de medroxiprogesterona (formulação *depot*), implantes contraceptivos ou SIU-LNG de 52 mg. A terapêutica contínua com pílulas contraceptivas que contenham apenas progestativo são uma alternativa, no entanto, não são recomendadas como primeira linha dada a necessidade de terem de ser tomadas sempre à mesma hora diariamente, o que pode ser difícil para muitas adolescentes(23).

Nas que não desejam efeito contraceptivo, devem seguir o regime com progestativo cíclico descrito a seguir: acetato de noretisterona na dose de 5 mg nos primeiros 10 dias de

cada mês, ou progesterona micronizada, na dose de 200 mg, nos primeiros 12 dias de cada mês(23).

Deverá ser feita, simultaneamente, suplementação com ferro até resolução da anemia. Deve também ser solicitado o doseamento de ferritina para confirmar a resolução da carência de ferro(12).

13. Procedimentos Cirúrgicos

A cirurgia está reservada para os casos de falência da terapêutica médica no prazo de 24-36 horas ou numa emergência ameaçadora de vida(5,20).

O tamponamento uterino é usado para controlar a hemorragia pós-parto, porém tem vindo a ser sugerido nas adolescentes com hemorragias persistentes (11,12). Após a remoção dos coágulos é colocado na cavidade uterina um balão 30 cc com um cateter Foley 16-18. Este balão deve ser insuflado com uma solução salina até se conseguir controlar a hemorragia através da compressão (5,11,28,39). Pode ser útil introduzir um instrumento rígido na ponta do cateter para facilitar o processo de inserção. A posição do balão deverá ser confirmada por ecografia, sendo que o balão não deverá permanecer na cavidade uterina para além de 24 horas. Alguns autores recomendam o uso de antibioterapia profilática antes da realização do procedimento(5).

Nas adolescentes, raramente é necessário proceder a curetagem uterina, porém para além desta ser uma opção terapêutica, pode ser útil para se obter uma amostra de tecido endometrial(5,16).

A embolização das artérias uterinas deve ser considerada como último recurso para evitar uma histerectomia(2,5,16,20).

Procedimentos invasivos e irreversíveis devem ser evitados nesta população, visto que um dos objetivos é preservar a fertilidade. Por isso, estes só devem ser usados quando já se esgotaram todas as outras opções terapêuticas e for necessário implementar medidas para salvar a vida da adolescente(2,27).

14. Seguimento

O seguimento destas adolescentes é necessário para prevenir potenciais sequelas da hemorragia uterina anovulatória, tal como, a anemia crónica e a infertilidade (23). A frequência deste seguimento depende da severidade da hemorragia, da anemia e do tipo de tratamento

instituído(5,23). Em doentes com hemorragia uterina anovulatória ligeira que iniciaram terapia hormonal ou com ferro devem ser reavaliadas 3 meses após o episódio inicial de forma a verificar a eficácia do tratamento(23).

Se a hemorragia for moderada, a adolescente pode ser reavaliada dentro de 3 meses ou mais cedo, caso não haja melhoria com o tratamento implementado. Neste caso, a terapêutica hormonal deverá ser ajustada, o que poderá implicar um aumento da dose ou a associação de ácido tranexâmico. Se o motivo de não haver melhoria do controlo do ciclo for a fraca adesão à terapêutica, deverá ser considerada uma terapêutica hormonal alternativa, como o acetato de medroxiprogesterona. Após se conseguir regularizar o padrão menstrual e os regimes terapêuticos estabelecidos, a adolescente deverá ser reavaliada anualmente(5,23).

No caso das doentes com hemorragia grave que não necessitaram de internamento, o seguimento deverá ser mensal até há regulação do padrão menstrual e um valor de hemoglobina superior a 10 g/dL. As jovens que necessitaram de internamento devem ser reavaliadas 2 semanas após a alta e, depois, mensalmente (5,23).

Deve ser fornecido um contato disponível 24 horas à adolescente e à sua família caso haja a necessidade de esclarecer uma dúvida urgente ou reportar um sintoma diferente do habitual. A duração do tratamento deverá ser orientada pela resposta da doente ao mesmo e pela gravidade da anemia(5,23).

As jovens com amenorreia com duração superior a 3 meses após a descontinuação da terapêutica hormonal, deverão ser avaliadas por um endocrinologista e receber progesterona, de forma a induzir uma hemorragia de privação. A dose de progesterona recomendada é 12 mg à noite durante 12 dias por mês. A medroxiprogesterona, na dose de 10 mg à noite, 10-12 dias por mês ou o acetato de noretisterona, na dose de 5 a 10 mg à noite durante 10-12 dias por mês constituem regimes alternativos(23).

É recomendado induzir hemorragias de privação a cada 3 meses ou reiniciar o contraceptivo hormonal combinado (23).

A anovulação crónica com duração superior a 2 anos está associada a hiperplasia endometrial e a um risco aumentado de carcinoma endometrial. Nos casos de jovens com anovulação crónica não tratada, poderá ser necessária uma biópsia endometrial, particularmente se forem obesas ou apresentarem história familiar de neoplasia endometrial, do ovário, da mama ou do cólon.

15. Prognóstico

As hemorragias uterinas anovulatórias habitualmente resolvem-se com a maturação do eixo HHO. No primeiro ano após a menarca, 50% dos ciclos menstruais são anovulatórios(8,18). O tempo requerido até atingir a maturidade parece estar relacionado com a idade da menarca(23). Contudo, qualquer condição que afete o eixo HHO pode causar anovulação e deve ser excluída(20,23). O prognóstico a longo prazo para a adolescente com ciclos anovulatórios por imaturidade do eixo HHO é excelente(38).

VII. Conclusão

A hemorragia uterina anormal é uma queixa comum das adolescentes que interfere com a sua qualidade de vida, sendo uma causa frequente de ida ao serviço de urgência, e representando pelo menos 30% dos motivos de consulta em ginecologia(3,5).

As etiologias da HUA aguda devem ser classificadas de acordo com o sistema PALM-COEIN(28). Nesta população, as causas mais comuns de HUA são as não estruturais, das quais se destaca como mais frequente a disfunção anovulatória por imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (2).

Independentemente da etiologia, na ausência de ovulação, não se forma o corpo lúteo e não há produção de progesterona, com consequente exposição do endométrio a estrogénios não contraposta pela progesterona. Isto resulta numa proliferação endometrial sem um suporte estromal e vascular adequado. Deste modo, o endométrio torna-se instável, sofrendo necrose focal e descamação não uniforme, pelo que o padrão menstrual se torna irregular quanto ao volume e à duração(7,20,27).

A HUA por imaturidade do eixo HHO é um diagnóstico de exclusão, pelo que a história clínica, o exame objetivo e os exames complementares de diagnóstico assumem uma grande importância(20).

Os regimes de tratamento podem ser categorizados em terapêuticas para HUA aguda e para manutenção, de acordo com a gravidade da situação e dando prioridade à estabilidade hemodinâmica, cessação da hemorragia, correção da anemia e, subsequentemente, regulação dos ciclos menstruais(5,28).

A terapêutica médica é preferida em relação à cirúrgica, salvo se esta estiver contraindicada, não for tolerada pela doente ou se a terapêutica médica não for eficaz(27). A primeira linha de tratamento consiste em terapêutica hormonal que inclui progestativos orais ou injetáveis, contraceção hormonal combinada e SIU-LNG(5,41). A suplementação com ferro deve ser feita em todas as mulheres em idade reprodutiva com anemia devido à hemorragia(12). A escolha da modalidade cirúrgica é multifatorial e deve respeitar o desejo de preservar o potencial reprodutivo da jovem(28).

O seguimento destas adolescentes é fundamental para prevenir eventos futuros, estabelecer o ciclo menstrual regular e melhorar a qualidade de vida(5).

O prognóstico a longo prazo para a adolescente com ciclos anovulatórios por imaturidade do eixo HHO é excelente(38).

VIII. Agradecimentos

À Professora Doutora Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias e à Doutora Mariana de Freitas da Cunha Robalo Cordeiro, quero deixar um agradecimento sincero por toda a orientação, ensinamento, disponibilidade e críticas construtivas ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus pais, o meu profundo agradecimento por serem o meu pilar durante todo este percurso, pela motivação e por toda a ajuda e paciência.

Por fim, aos meus amigos por todo o apoio.

IX. Referências Bibliográficas

1. Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, et al. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System. *Human Reproduction* [Internet]. 2022 Sep 30;37(10):2446–64. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/37/10/2446/6670602>
2. Hernandez A, Dietrich JE. Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2020 Mar 1;135(3):615–21. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/AOG.0000000000003693>
3. Rosen MW, Giuliani E, Marsh EE, Quint EH, Smith YR. Trends in Emergency Department Visits among Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2020 Oct 1;33(5):484–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S108331882030187X>
4. Close AG, Sequeira GM, Montano GT, Alessi LJ, McCormick MC, Cooper JD, et al. Improving the Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding in Female Adolescents Presenting for Emergency Care. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2019 Apr 1;32(2):128–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S108331881830353X>
5. Ramalho I, Leite H, Águas F. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents: A Multidisciplinary Approach. *Acta Med Port* [Internet]. 2021 Mar 31;34(4):291–7. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/12829>
6. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2015 Dec;126(6):e143–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26595586>
7. Özge Y, Tuncay Y, Orhun ÇM. Overview of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents: Diagnosis and Management. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* [Internet]. 2017 Jul 18;5(3):158–63. Available from: <http://ijwhr.net/text.php?id=201>
8. Rosenfield RL. Adolescent Anovulation: Maturation Mechanisms and Implications. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Sep;98(9):3572–83. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2013-1770>
9. Cheong Y, Cameron IT, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. *Br Med Bull* [Internet]. 2017 Sep 1;123(1):103–14. Available from: <http://academic.oup.com/bmb/article/123/1/103/4096455/Abnormal-uterine-bleeding>
10. Itriyeva K. The normal menstrual cycle. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2022 May 1;52(5):101183. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538544222000529>
11. Haamid F, Sass AE, Dietrich JE. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2017 Jun 1;30(3):335–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083318816302534>
12. ACOG Committee Opinion No. 785, Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding: Correction. *Obstetrics &*

- Gynecology [Internet]. 2023 Jan;141(1):228–228. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/AOG.0000000000005029>
13. Brun JL, Plu-Bureau G, Huchon C, Ah-Kit X, Barral M, Chauvet P, et al. Management of women with abnormal uterine bleeding: Clinical practice guidelines of the French National College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2023 Sep 1;288:90–107. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211523002749>
 14. Dias MF, Areia AL, Neves AR, Pais AS, Rodrigues Â, Vieira DN, et al. *Lições de Ginecologia*. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2020.
 15. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2011 Apr 22;113(1):3–13. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>
 16. Mullins TLK, Miller RJ, Mullins ES. Evaluation and Management of Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. *Pediatr Ann* [Internet]. 2015 Sep 1;44(9):e218–22. Available from: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/00904481-20150910-09>
 17. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso Nacional sobre Hemorragias Uterinas Anormais. In 2018 [cited 2023 Sep 1]. p. 9–46. Available from: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/07/spg-consenso-nacional-sobre-hemorragias-uterinas-anormais-2018.pdf>
 18. Elmaoğulları S, Aycan Z. Abnormal Uterine Bleeding In Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2018 Jul 31;10(3):191–7. Available from: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_16723/JCRPE-10-191-En.pdf
 19. Bitzer J, Sultan C, Creatsas G, Palacios S. Gynecological care in young women: A high-risk period of life. Vol. 30, *Gynecological Endocrinology*. Informa Healthcare; 2014. p. 542–8.
 20. Deligeoroglou E, Karountzos V, Creatsas G. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology. *Gynecological Endocrinology* [Internet]. 2013 Jan 5;29(1):74–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513590.2012.705384>
 21. Kabra R, Fisher M. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2022 May 1;52(5):101185. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538544222000542>
 22. Polis RL, Hertweck SP. Treatment Options for the Adolescent Patient Experiencing Abnormal Uterine Bleeding. *Curr Treat Options Pediatr* [Internet]. 2016 Sep 8;2(3):184–95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40746-016-0054-8>
 23. De Silva NK. Abnormal uterine bleeding in adolescents [Internet]. 2022. Available from: www.uptodate.com
 24. MacGregor B, Munro MG, Lumsden MA. Therapeutic options for the management of abnormal uterine bleeding. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2023 Aug 4;162(S2):43–57. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.14947>

25. Carlson LJ, Shaw ND. Development of Ovulatory Menstrual Cycles in Adolescent Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2019 Jun 1;32(3):249–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083318819301287>
26. Sanchez J, Andrabi S, Bercaw JL, Dietrich JE. Quantifying the PBAC in a Pediatric and Adolescent Gynecology Population. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2012 Aug 7;29(5):479–84. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08880018.2012.699165>
27. ACOG. Practice Bulletin No. 136. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2013 Jul;122(1):176–85. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-201307000-00038>
28. ACOG. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2013 Apr;121(4):891–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635706>
29. Yaşa C, Güngör Uğurlucan F. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2020 Jan 1;12(1):1–6. Available from: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_35758/JCRPE-12-1-En.pdf
30. Borzutzky C, Jaffray J. Diagnosis and Management of Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders in Adolescents. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2020 Feb 1;174(2):186. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2757556>
31. Heavy menstrual bleeding: assessment and management NICE guideline [Internet]. 2018. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng88
32. ACOG Committee Opinion No. 451: Von Willebrand Disease in Women. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2009 Dec;114(6):1439–43. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-200912000-00055>
33. Borzutzky C, Jaffray J. Diagnosis and Management of Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders in Adolescents. Vol. 174, *JAMA Pediatrics*. American Medical Association; 2020. p. 186–94.
34. Bennett AR, Gray SH. What to do when she's bleeding through. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2014 Aug;26(4):413–9. Available from: <https://journals.lww.com/00008480-201408000-00004>
35. Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Hinrle L, Fuchs A, Czech IJ, Jarzabek-Bielecka G. Recommendations of the Group of Experts of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians regarding abnormal uterine bleeding in adolescents. *Ginekol Pol* [Internet]. 2020 Aug 31;91(8):482–7. Available from: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/69620
36. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2018 Dec 10;143(3):393–408. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.12666>
37. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019

Sep 19;2019(9). Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000400.pub4>

38. Rimsza ME. Dysfunctional Uterine Bleeding. *Pediatr Rev* [Internet]. 2002 Jul 1;23(7):227–33. Available from:
<http://pedsinreview.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/pir.23-7-227>
39. Moon LM, Perez-Milicua G, Dietrich JE. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Oct 1;29(5):328–36. Available from: <https://journals.lww.com/00001703-201710000-00010>
40. Bender RA. Medroxyprogesterone Acetate for Abnormal Uterine Bleeding Due to Ovulatory Dysfunction: The Effect of 2 Different-Duration Regimens. *Medical Science Monitor* [Internet]. 2022 Jun 1;28. Available from:
<https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/936727>
41. Whitaker LHR, Middleton LJ, Daniels JP, Williams ARW, Priest L, Odedra S, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding (UCON): a randomised controlled phase III trial. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2023 Jun;60:101995. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537023001724>