

# Contraceção Hormonal e Sistema Cardiovascular

## Hormonal Contraception and Cardiovascular System

Milena Bastos Brito, Fernando Nobre, Carolina Sales Vieira

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

A contracepção hormonal é o método mais utilizado para prevenção de gestações não planejadas. A literatura tem demonstrado associação entre risco cardiovascular e uso de hormonioterapia. A fim de melhorar a orientação contraceptiva para mulheres com fatores de risco para doença cardiovascular, realizamos uma revisão da literatura em relação ao assunto. Esta revisão descreve os dados mais recentes da literatura científica acerca da influência dos contraceptivos hormonais em relação a trombose venosa, arterial e hipertensão arterial sistêmica, doenças cada dia mais prevalentes na população feminina jovem.

### Introdução

Os contraceptivos hormonais são o método reversível mais utilizado pela população feminina brasileira ( $\pm 25\%$ ) para planejamento familiar<sup>1</sup> e consiste da associação entre um estrogênio (em geral, etinilestradiol) e um progestagênio; ou em apresentações de progestagênio isolado sem o componente estrogênico. Estão disponíveis em diversas formulações e vias de administração (oral, intramuscular, implantes subdérmicos, transdérmica, vaginal e associado a sistema intrauterino). Agem com a finalidade de bloquear a ovulação, ao inibir a secreção dos hormônios foliculo-estimulante e luteinizante; espessam o muco cervical dificultando a passagem dos espermatozoides; tornam o endométrio não receptivo à implantação e; alteram a secreção e peristalse das trompas de falópio<sup>2</sup>.

Os efeitos dos hormônios sexuais femininos sobre o sistema cardiovascular têm sido tema de bastante interesse científico, porque os vasos sanguíneos são alvo dos efeitos desses hormônios, uma vez que existem receptores de estrogênio e progesterona em todas as camadas constituintes dos vasos sanguíneos.

### Palavras-chave

Anticoncepção, anticoncepcionais / contra-indicações, planejamento familiar, trombose venosa, doenças cardiovasculares.

#### Correspondência: Milena Bastos Brito •

Av. dos Bandeirantes, 3900 - Campus Universitário - Monte Alegre - 14049-900 - Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: milenabastos@usp.br, milenabastos22@yahoo.com.br

Artigo recebido em 30/10/09; revisado recebido em 27/01/10; aceito em 23/03/10.

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado uma associação clara entre o uso de contraceptivos orais combinados (COC) e o aumento de risco para trombose venosa e arterial<sup>3-5</sup>. Apesar de as trombozes venosas e arteriais possuírem alguns fatores de riscos em comum para sua ocorrência, sabe-se que a estase sanguínea e a hipercoagulabilidade representam os principais fatores etiopatogênicos para o desencadeamento do tromboembolismo venoso (TEV), enquanto a lesão do endotélio representa a principal determinante da trombose arterial (TA). Vale ressaltar que a TA é menos frequente na idade reprodutiva que o TEV (1 caso de TA para cada 5-10 casos de TEV)<sup>6</sup>.

O objetivo desta revisão é a discussão dos principais efeitos dos esteroides sexuais sobre os fatores de risco para doença cardiovascular e expor as evidências científicas disponíveis para prescrição dos métodos contraceptivos hormonais em portadoras de trombose venosa e arterial e hipertensão arterial sistêmica. A maioria dos artigos publicados sobre contracepção e doenças cardiovasculares é de estudos observacionais ou ensaios clínicos de desfechos intermediários, o que diminui a força de evidência das recomendações; porém, atualmente, são as melhores evidências disponíveis para guiar a prática clínica. O conhecimento dessas informações pelos cardiologistas é imperativo, já que muitas vezes são eles que indicam ou contraindicam os métodos hormonais para pacientes com risco cardiovascular a pedido dos ginecologistas. A abordagem será feita de acordo com os critérios de elegibilidade da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>7</sup> (tab. 1).

### Contracepção hormonal e trombose venosa

O etinilestradiol (EE) induz alterações significativas no sistema de coagulação, culminando com aumento da geração de trombina. Ocorre também aumento dos fatores de coagulação (fibrinogênio, VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e redução dos inibidores naturais da coagulação (proteína S e antitrombina), produzindo um efeito pró-coagulante leve<sup>8,9</sup>. Esses efeitos são mais claramente observados em testes que avaliam globalmente a hemostasia, que mostram resistência adquirida à proteína C e aumento de geração de trombina<sup>10</sup>.

O risco de TEV é dependente da dosagem de EE. A alta dosagem de EE ( $\geq 50$  mcg) está associada a um aumento de duas vezes no risco de TEV quando comparada à baixa dosagem desse hormônio ( $< 50$  mcg)<sup>9,11,12</sup>. Recentemente, publicou-se que as formulações contendo 20 mcg de EE foram associadas menor risco trombótico (OR: 0,8; IC95%: 0,5-1,2) quando comparadas às preparações com 30 mcg de EE, porém sem diferença significativa<sup>11</sup>.

**Tabela 1 – Critérios de elegibilidade médica para os métodos contraceptivos segundo a Organização Mundial de Saúde**

Categoria	Classificação	Julgamento Clínico
1	Condição para a qual não há restrição ao uso do método contraceptivo.	Utilize o método em quaisquer circunstância
2	Condição quando as vantagens em utilizar-se o método geralmente superam aos riscos, teóricos ou provados.	Utilizar de modo geral o método
3	Condição na qual os riscos, comprovados ou teóricos, geralmente superam as vantagens do uso do método.	Não é recomendado uso do método, a menos que, métodos mais adequados não estejam disponíveis ou, não sejam aceitáveis.
4	Condição que representa um risco de saúde inaceitável caso o método anticoncepcional seja utilizado	Não utilizar o método

Adaptada de WHO<sup>7</sup>.

Inicialmente, achava-se que a trombose era resultado apenas da dose de estrogênio utilizado, o que culminou na redução da dose de EE dos contraceptivos (de 150 mcg para 15-20 mcg). Porém, em 1995, demonstrou-se que COC contendo progestagênios de terceira geração (gestodeno, desogestrel) associavam-se a um risco duas vezes maior de trombose do que os que continham progestagênios de segunda geração (levonorgestrel)<sup>4,13</sup>. Dessa forma, o tipo de progestagênio associado ao estrogênio, e não só a dose deste último, tornou-se motivo de estudos sobre o papel dos progestagênios na hemostasia e na determinação da trombose.

Os progestagênios formam um grupo de esteroides que, apesar de possuírem a característica comum de se ligarem aos receptores de progesterona, têm efeitos sistêmicos diferentes e que são mediados não só pela afinidade aos próprios receptores de progesterona, mas principalmente pela capacidade de ligação com os receptores de outros esteroides, como os estrogênios, androgênios, glicocorticoides e mineralocorticoides<sup>14</sup>. Essa capacidade de ligar-se a outros receptores de esteroides, bem como o perfil de afinidade por cada um desses receptores podem resultar em riscos diferentes para a trombose, a depender do progestagênio associado ao estrogênio.

Contraceptivos orais combinados com progestagênios de terceira geração estão associados ao desenvolvimento de resistência adquirida à proteína C ativada mais pronunciada<sup>15</sup> e a uma tendência de produzir níveis mais altos de fatores de coagulação e níveis mais baixos de anticoagulantes naturais, quando comparados a COC contendo progestagênio de segunda geração<sup>10,16,17</sup>. Esses achados poderiam explicar as observações epidemiológicas de risco aumentado para TEV em usuárias de COC que contêm progestagênios de terceira geração, já que a resistência à ação da proteína C (adquirida ou herdada) é um marcador importante para risco aumentado de TEV<sup>18</sup>. Outro achado é que a hiperfibrinólise é menos acentuada em usuárias de COC com progestagênios de terceira geração do que aqueles com os de segunda geração<sup>16</sup>.

Outros progestagênios também foram estudados em relação ao risco de trombose quando associados ao EE. O estudo mais recente, coordenado pela Universidade de Leiden, Holanda, conduzido para avaliar os diferentes progestagênios e risco para trombose venosa [*Multiple Environmental and Genetics Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis* (MEGA)]<sup>11</sup> confirmou associação entre o tipo de progestagênio e risco para trombose, porém evidenciou uma diferença menos pronunciada que previamente descrita entre os diferentes progestagênios. Algumas formulações, contudo, apresentaram uma amostra pequena para uma conclusão definitiva. Comparado a não usuárias de contraceptivos hormonais, o COC contendo levonorgestrel foi associado a um risco para trombose venosa quatro vezes maior (OR:3,6; 95%IC: 2,9-4,6). O levonorgestrel foi o progestagênio associado ao menor risco para trombose, seguido do gestodeno (OR:5,6; 95%IC:3,7-8,4); drospironona (OR: 6,3; 95%IC: 2,9-13,7); acetato de ciproterona (OR: 6,8; 95%IC: 4,7-10); desogestrel (OR: 7,3; 95%IC: 5,3-10). Assim, considerando o risco de TEV, o levonorgestrel oferece menor risco, enquanto os demais progestagênios parecem ter riscos semelhantes, superior a associação com levonorgestrel, provavelmente porque este último é mais androgênico que os demais, uma vez que progestagênios androgênicos (levonorgestrel) estão associados a menor resistência à proteína C do que os com menor potência androgênica (gestodeno e desogestrel) e os antiandrogênicos (acetato de ciproterona e drospironona)<sup>19</sup>.

Apesar dos dados apresentados, isso não quer dizer que se deva sempre orientar o uso de COC contendo levonorgestrel, mas que se conheçam os riscos de TEV, bem como os benefícios adicionais de cada progestagênio, para uma prescrição adequada aos anseios e características clínicas da paciente<sup>20</sup>. Além disso, o ciclo gravídico-puerperal apresenta maior risco de TEV do que qualquer formulação contraceptiva apresentada<sup>21</sup>. Entretanto, quando se estima que há no mundo cerca de 100 milhões de mulheres em uso de contracepção hormonal<sup>22</sup>, o conhecimento de opções menos trombogênicas torna-se de grande importância, especialmente em mulheres com outros fatores de risco associados para desenvolvimento de TEV.

Quando administrados isoladamente, os progestagênios afetam de forma mínima o sistema de coagulação. Um aumento modesto e não significativo no risco para TEV tem sido relatado em usuárias de pílulas contraceptivas somente de progestagênio (PP)<sup>23,24</sup>. Os progestagênios isolados não são associados a alterações marcantes nos parâmetros de coagulação ou fibrinólise, podendo, por isso, ser indicados para pacientes com risco para TEV<sup>7</sup>.

Um estudo randomizado, duplo-cego, comparou os efeitos no sistema hemostático de duas PP (desogestrel versus levonorgestrel) e mostrou que ambas apresentaram efeito favorável sobre este sistema<sup>25</sup>. Outro estudo recente também mostrou resultados favoráveis na hemostasia em usuárias das PP (desogestrel vs levonorgestrel), com redução da resistência à proteína C ativada e aumento da proteína S15. Dessa forma, os efeitos negativos dependentes do tipo de progestagênio provocados pelos COC sobre os parâmetros de coagulação e anticoagulação não foram observados com o uso de PP, seja de levonorgestrel ou de desogestrel.

Nos últimos 20 anos, têm sido desenvolvidos implantes subdérmicos que mantêm liberação de baixas doses de progestagênios. No Brasil, dispomos do implante liberador de etonogestrel (Implanon®, NV Organon, Oss, *The Netherlands*). As variáveis hemostáticas analisadas ou não se modificaram, ou sofreram alterações discretas, sempre dentro dos valores de normalidade para os ensaios realizados<sup>26-29</sup>.

Com relação à via de administração, apesar da via transdérmica em usuárias de terapia de reposição hormonal (TH), durante a menopausa, parecer não aumentar o risco de TEV<sup>30</sup>, esses dados não podem ser extrapolados para contracepção, especialmente porque em contracepção é utilizado o EE, que tem uma potência superior aos estrogênios utilizados em TH. Em novembro de 2005, o *US Food and Drug Administration (FDA)* divulgou um comunicado de que o adesivo contendo 0,75 mg + 6 mg de norelgestromin (Ortho-Evra® 20 mcg de EE + 150 mg de norelgestrolmin/dia) liberava 60% a mais do que a quantidade total de EE disponível em um COC de 35 mcg de EE<sup>31</sup>, o que poderia alterar a frequência de eventos adversos sérios, como o TEV. Posteriormente, foi realizado um estudo que demonstrou que o adesivo com liberação diária de 20 mcg de EE tem incidência de TEV similar a de um COC com 35 mcg de EE, o que significa que não devemos usar esse método para pacientes de alto risco para TEV, ao contrário de TH transdérmica<sup>32</sup>. Outros métodos de contracepção hormonal combinada não oral, como o anel vaginal e os injetáveis mensais, foram testados quanto aos seus efeitos na hemostasia. O anel (15 mcg de EE + 120 mcg de etonogestrel/dia) foi comparado ao COC contendo 30 mcg de EE + 150 mcg de levonorgestrel, mostrando alterações similares na hemostasia<sup>33</sup>. Recentemente, um estudo comparou o efeito das contracepções combinadas oral e vaginal sobre as variáveis hemostáticas e observou um efeito pró-coagulante devido ao EE, independentemente da via de administração<sup>34</sup>. Entretanto, ainda são necessários estudos para avaliar o risco de TEV com esse contraceptivo vaginal. Os injetáveis combinados provocaram menor impacto na hemostasia que as preparações orais<sup>35</sup>, diferentemente de outras formulações não orais (adesivo e anel), provavelmente porque possuem estrogênios naturais (valerato de estradiol ou cipionato de estradiol) em sua composição, em vez do EE. Em termos de risco para trombose, um trabalho com amostra pequena para esse desfecho mostrou risco pequeno ou ausente de TEV, IAM e AVE<sup>36</sup>, porém ainda não temos uma resposta definitiva se os combinados injetáveis apresentam, de fato, ausência de risco para TEV.

Normalmente, os eventos tromboembólicos ocorrem dentro do primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal, especialmente após o quarto mês do início do uso<sup>3,9,11</sup>. Porém, após um ano, o tempo de uso de COC não altera o risco para TEV<sup>3,9</sup>.

Em resumo, para paciente com trombose prévia ou trombofilia (herdada ou adquirida) é proscrito o uso de contracepção hormonal combinada, independente da via administrada. Por outro lado, os progestagênios isolados (em qualquer via de administração) e os métodos não hormonais (condom e dispositivo intrauterino com cobre) são permitidos segundo critérios da OMS (tab. 2). Em pacientes de risco para trombose venosa (obesas, presença

de síndrome metabólica, tabagistas, idade superior a 40 anos e antecedente familiar de trombose) é preferível o uso de contracepção com progestagênios isolados, apesar de o uso de EE ser permitido (com exceção de tabagistas com idade  $\geq 35$  anos). Nessas pacientes de risco é preferível o uso de contracepção combinada com levonorgestrel, uma vez que esse progestagênio é o que apresenta menor risco de TEV quando associado ao EE.

## Contracepção hormonal e trombose arterial

Apesar de a ocorrência de TA ser infrequente em mulheres jovens, as mudanças comportamentais – baixa frequência de alimentos ricos em fibras, aumento da proporção de gorduras saturadas e açúcares da dieta, associadas a um estilo de vida sedentário – têm aumentado os riscos para o seu aparecimento durante a vida reprodutiva<sup>37</sup>. Dessa forma, em mulheres com fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) (como fumantes, hipertensas, obesas, portadoras de hipercolesterolemia ou diabetes melito) os contraceptivos hormonais devem ser prescritos com cautela.

Assim como para TEV, o uso de COC também está associado à elevação do risco para TA<sup>38-40</sup>. Esse risco está diretamente relacionado à dose do componente estrogênico, porém mesmo em usuárias das pílulas de baixa dosagem (EE < 50 mcg) observou-se aumento desse risco<sup>41</sup>.

O uso de COC de baixa dosagem (EE < 50 mcg) aumenta o risco de trombose arterial em aproximadamente duas vezes entre usuárias do método, mesmo após a correção das variáveis confundidoras para fatores de risco de doença cardiovascular<sup>42</sup>. Ao contrário da TEV, o tipo de progestagênio associado ao EE não modifica de forma significativa o risco de TA<sup>38,40,41</sup>.

O risco de IAM entre usuárias de COC aumenta com a coexistência de fatores de risco para DCV, como tabagismo, e esse efeito é mais pronunciado em mulheres acima dos 35 anos de idade. Em mulheres abaixo dos 35 anos e usuárias de COC, a incidência de IAM em tabagistas ( $\geq 20$  cigarros/dia) é 10 vezes maior que em não fumantes (3,5 por 100.000 vs. 0,3 por 100.000, respectivamente)<sup>38</sup>. Em mulheres acima dos 35 anos de idade em uso de COC, o risco para IAM é significativamente maior tanto em fumantes (40 por 100.000) quanto em não fumantes (3 por 100.000)<sup>38</sup>. Assim, idade superior a 35 anos e tabagismo merecem sempre cuidado especial para escolha do contraceptivo. Da mesma forma que a idade e o tabagismo, outras doenças que aumentam o risco para DCV (como diabetes, hipertensão) também potencializam o risco de IAM em usuárias de contracepção hormonal combinada.

Dessa forma, pensando em não aumentar de forma significativa o risco para IAM, até o presente momento, o que importa é a dosagem do EE ser menor que 50 mcg e identificar fatores de risco para DCV previamente à prescrição do método contraceptivo<sup>7,38-41</sup>.

Acidente vascular encefálico (AVE) é outra doença arterial bastante rara em mulheres na idade reprodutiva<sup>43</sup>; entretanto, observa-se maior incidência de casos entre usuárias de COC comparadas a não usuárias<sup>44,45</sup>. Ao analisar os artigos epidemiológicos publicados, Heinemann<sup>46</sup> concluiu que altas

doses de EE ( $\geq 50$  mcg) eram associadas a maior risco de AVE comparadas às formulações com 50 mcg de EE (OR:5,3; IC95%: 2,6-11 vs OR: 1,53; IC95%: 0,71-3,31)<sup>47</sup>. Entretanto, os estudos não demonstraram diferença entre as formulações dos progestagênios de segunda e terceira gerações<sup>47,48</sup>, assim como para IAM.

Mais recentemente, foi publicado um estudo multicêntrico, caso-controle envolvendo 1.182 mulheres saudáveis entre 18 e 49 anos de idade, que estimou o risco para AVE 2,3 vezes maior entre usuárias de COC contendo  $< 50$  mcg de EE (OR: 2,3; IC95%: 1,6-3,3) comparadas a usuárias de métodos não hormonais<sup>40</sup>. O risco para AVE, assim como nos estudos anteriores, não foi relacionado ao progestagênio associado<sup>40,45</sup>.

Estudos revelam que a migrânea com aura duplica o risco para AVE comparada à sem aura<sup>49</sup>. Por ser comum em mulheres no período reprodutivo<sup>50</sup>, deve-se estar atento à presença dessa doença (tab. 2). Após a definição pelo neurologista das manifestações neurológicas que caracterizam a migrânea, se houver quadro clínico de aura, os contraceptivos contendo EE são contraindicados em qualquer idade da vida reprodutiva feminina. Em relação aos progestagênios isolados e migrânea, os estudos são muito escassos e a maioria não distingue as formulações orais, se combinada ou de progestagênio isolado<sup>51</sup>. Mas, na ausência de outros fatores de risco para AVE, a OMS libera seu uso em mulheres com migrânea, com exceção àquelas que apresentarem a doença durante o uso desse contraceptivo, quando esse deve ser suspenso<sup>7</sup> (tab. 2).

Apesar da baixa incidência de TA durante a vida reprodutiva, o que dificulta conclusões fidedignas acerca dos estudos disponíveis, não há dados que indiquem a via mais segura<sup>52</sup>.

Já no caso dos progestagênios isolados, a OMS é cautelosa na prescrição desses na via injetável para mulheres com TA prévia (tab. 2). O acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) inibe a ovulação e ocasiona um declínio nos níveis de estradiol, induzindo hipoestrogenismo<sup>53</sup>; dessa forma, quando administrado de forma prolongada, pode alterar a função vascular<sup>54,55</sup>. Além disso, foram observadas em estudos longitudinais e transversais elevação nos níveis de LDL e redução do HDL colesterol em usuárias de AMPD, alterações epidemiologicamente associadas a DCV. Entretanto, essas alterações no lipidograma não foram relacionadas a eventos clínicos adversos<sup>56</sup>. Já o implante, o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel e PP não foram associados a efeitos adversos sobre o perfil lipídico<sup>7,57-59</sup>.

Outra complicação vascular arterial rara durante a vida reprodutiva, porém com prognóstico ruim, é a doença periférica arterial (DPA), com elevada incidência de oclusão vascular, amputação e morte. Observou-se um risco três vezes maior para DPA entre usuárias de COC comparadas a não usuárias (OR:3,8; IC95%: 2,4-5,8)<sup>60</sup>; e esse risco foi maior, assim como nas demais doenças arteriais, na presença de outros fatores de risco para DCV. Quando comparadas as três gerações das pílulas contraceptivas separadamente vs não usuárias de contracepção hormonal, encontrou-se um risco muito elevado nas formulações com progestagênios de primeira geração (linestrenol e noretisterona) (OR:8,7, IC95%:3,6-21,3) e uma elevação em torno de três vezes para

os progestagênios de segunda (OR: 2,6; IC95%: 1,4-4,9) e terceira gerações (OR:3,0, IC95%: 1,4-6,6)<sup>60</sup>.

As PP parecem não aumentar o risco para DCV<sup>61,62</sup>. Uma meta-análise publicada recentemente não encontrou associação significativa entre contraceptivos contendo apenas progestagênios e AVE (OR: 0,96; IC95%: 0,70-1,31), apesar da baixa qualidade dos artigos selecionados<sup>62</sup>.

Dessa forma, em mulheres portadoras de cardiopatia isquêmica, AVE, migrânea com áurea ou com múltiplos fatores de risco para DCV ( $> 35$  anos de idade, diabéticas, tabagistas e hipertensas), deve-se optar por métodos contraceptivos não hormonais ou contraceptivos apenas de progestagênio (tab. 2). Dentre estes últimos, os mais indicados são as PP, o implante liberador de etonogestrel e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

## Contraceção hormonal e hipertensão arterial sistêmica (HAS)

As substâncias presentes nos COC tentam reproduzir as propriedades dos esteroides endógenos. Entretanto, o EE, pela sua elevada potência biológica comparado ao estradiol (mil vezes mais potente), exacerba a produção de angiotensinogênio hepático, que, por sua vez, causa elevação da pressão arterial pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>63</sup>. Além disso, o progestagênio associado ao EE presente nos COC é similar, porém não reproduz todas as características da progesterona natural<sup>64</sup>.

Apesar do desenvolvimento de novos progestagênios somente a drospirenona mantém o efeito antiminerlocorticoide<sup>65</sup> da progesterona natural; mesmo assim, ainda não é possível determinar efeitos benéficos na PA em usuárias hipertensas dessa formulação anticonceptiva<sup>66</sup>. Essa conclusão difere da observada para TH na pós-menopausa, em que o composto (drospirenona e estradiol) foi associado à redução nos níveis pressóricos em hipertensas<sup>67</sup>, o que não se aplica para associação da drospirenona com EE na anticoncepção. Em contracepção, um artigo em normotensas mostrou que a PA reduziu 4 mmHg nas usuárias de EE+drospirenona em avaliação pontual após seis meses de uso da medicação<sup>68</sup>. Outro artigo também em avaliação pontual de 160 mulheres normotensas comparou os COC contendo drospirenona *versus* gestodeno mostrou redução da PA no grupo drospirenona ao longo do trabalho, porém sem diferença entre os grupos na avaliação final, após 12 meses<sup>69</sup>. Não há, contudo, dados de segurança desse contraceptivo em hipertensas. Dessa forma, a drospirenona é melhor para PA, porém seu uso com EE carece de dados de segurança em portadoras de HAS. Podemos concluir que, até o presente momento, não há diferença de segurança entre os progestagênios em relação à PA em contracepção.

Lubianca e cols<sup>70</sup>. avaliaram, em estudo transversal, 171 mulheres com diagnóstico de HAS e observaram elevação de na pressão arterial diastólica (PAD), mesmo após correções das variáveis confundidoras<sup>70</sup>. Os mesmos autores supracitados conduziram uma coorte com o objetivo de avaliar se a interrupção dos COC interferia nos níveis de PA. Encontraram

**Tabela 2 – Uso contraceptivos hormonais em mulheres de risco para DCV e/ou TVP**

Condição	Progestagénio Isolado		Contraceptivo combinado	
	Oral Implante SIU-LNG	Injetável	Oral Vaginal Transdérmico	Injetável
TVP / EP				
a) Antecedente de TVP/EP	2	2	4	4
b) TVP/EP agudas	3	3	4	4
c) TVP/EP em uso ACO	2	2	4	4
d) Antecedentes familiares	1	1	2	2
e) Cirurgia maior				
I. Com imobilização prolongada	2	2	4	4
II. Sem imobilização prolongada	1	1	2	2
f) Cirurgia menor sem imobilização	1	1	1	1
<b>Doença cardíaca isquêmica</b> (atual ou pregressa)	2 se I	3	4	4
	3 se C			
<b>AVC</b>	2 se I	3	4	4
	3 se C			
<b>Obesidade</b> (IMC ≥ 30 Kg/m <sup>2</sup> )	1	1	2	2
Tabagismo				
a) Idade < 35 anos	1	1	2	2
b) Idade ≥ 35 anos	1	1	3 / 4 *	3
Cefaléia				
a) Não migrânea (leve ou intensa)	1	1	1 se I / 2 se C	1 se I / 2 se C
b) Migrânea				
Sem aura				
Idade < 35 anos	1 se I / 2 se C†	2	2 se I / 3 se C	2 se I / 3 se C
Idade ≥ 35 anos	1 se I / 2 se C†	2	3 se I / 4 se C	3 se I / 4 se C
Com aura	2 se I / 3 se C	2 se I / 3 se C	4	4
<b>Múltiplos fatores de risco para DCV</b>	2	3	3/4	3/4
HAS				
a) História de HAS, quando PA não pode ser aferida	2	2	3	3
b) HAS controlada, quando PA pode ser aferida	2	1	3	3
c) Níveis elevados de PA (mmHg):				
PAS: 140-159 ou PAD:90-99	1	2	3	3
PAS ≥160 ou PAD ≥100	2	3	4	4
d) Doença vascular	2	3	4	4
e) História HAS na gravidez	1	1	2	2

(Adaptada de WHO7,33. ; TVP – trombose venosa arterial; EP – embolia pulmonar; SIU-LNG – sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; ACO – anticoagulante oral; AVC – acidente cerebrovascular; HAS – hipertensão arterial sistêmica; PA – pressão arterial; C – continuidade; I – início; \* Muda para categoria 4 se fumar ≥ 15 cigarros/dia; † O implante de etonogestrel é classificado como categoria 2 tanto para iniciar como continuar o método.

um declínio na PAS (- 15,1 ± 2,6 mmHg) e na PAD (- 10,4 ± 1,8 mmHg) após seis meses de suspensão do COC significativamente maior quando comparado a mulheres que continuaram em uso do contraceptivo combinado<sup>71</sup>.

A via de administração na contraceção hormonal não interfere na pressão arterial<sup>7</sup>. Ao contrário do observado para

TH na pós-menopausa, em que não há alteração negativa dos níveis pressóricos em mulheres climatéricas hipertensas usuárias de TH transdérmica comparadas ao placebo<sup>72</sup>.

Apesar de os COC induzirem uma elevação média nos níveis da PA entre 2 a 3 mmHg em mulheres saudáveis, na maioria dos casos não se faz necessária terapia anti-

hipertensiva<sup>73</sup>. Entretanto, em mulheres com diagnóstico prévio de HAS, deve-se evitar a prescrição de contraceptivo contendo EE, pelo risco de piora de prognóstico dessa doença e aumento de risco de TA.

Os estudos desenhados para avaliar alterações na PA e progestagênios isolados são poucos, porém consistentes de que não há associação entre seu uso e hipertensão em mulheres saudáveis durante seguimento por dois anos<sup>7,74</sup>.

Em resumo, em mulheres hipertensas devemos orientar o uso de métodos contraceptivos não hormonais, ou hormonais que contenham somente progestagênio (tab. 2). Os contraceptivos combinados, por qualquer via, além de interferirem na PA, potencializam o risco de TA em pacientes já predispostas. Em pacientes hipertensas bem controladas, com menos de 35 anos, pode-se usar o contraceptivo combinado, porém observando os critérios da OMS, as opções anteriores têm mais respaldo científico e são mais seguras<sup>75</sup>.

## Resumo das recomendações

Os benefícios do uso dos contraceptivos hormonais ultrapassam os riscos associados a esses medicamentos. Um bom aconselhamento contraceptivo às mulheres deve incluir todos os aspectos benéficos e possíveis eventos adversos para, nesse contexto, proporcionar uma escolha informada mais apropriada para cada caso. A seguir, o resumo de algumas recomendações que devemos sempre levar em consideração na escolha contraceptiva de mulheres com fatores de risco para DCV:

Os COC aumentam risco de trombose venosa e arterial mesmo em mulheres saudáveis, porém esse risco é baixo;

As preparações disponíveis atualmente (EE < 50 mg) são consideradas de baixo risco para trombose venosa e arterial em pacientes sem risco;

O componente progestagênico associado altera o risco de TEV de um COC, as evidências atuais sugerem que aqueles

que contêm o levonorgestrel possuem o menor risco de TEV. Para trombose arterial, o tipo de progestagênio não altera o risco de trombose; assim, em mulheres saudáveis não há uma opção que produza menores riscos;

Os contraceptivos somente de progestagênio e os não hormonais não estão associados a aumento de risco para TEV, sendo dessa forma indicados para pacientes de risco para TEV ou história pessoal prévia de TEV;

Em pacientes com história prévia ou múltiplos fatores de risco para TA opta-se pelos contraceptivos não hormonais ou somente com progestagênio (excetuando-se o injetável trimestral);

O risco para TEV ou TA independe da via de administração do contraceptivo hormonal combinado;

Os contraceptivos hormonais combinados, por conterem o etinilestradiol, sempre alteram a PA, mesmo em baixas doses. Em mulheres saudáveis, essa alteração não traz repercussões clínicas, porém deve-se evitar o seu uso em hipertensas. Assim, em mulheres com HAS, preferir os não hormonais ou somente com progestagênio, pois o EE potencializa o risco para trombose arterial e altera o controle da PA nessas pacientes.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Ministério da Saúde [homepage na Internet]. Pesquisa nacional de demografia e saúde da criança e mulher (PNDS), 2006 [citado 2008 dez 17]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/pnds/saude\\_nutricional.php](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/pnds/saude_nutricional.php)
2. World Health Organization. Reproductive Health and Research and John Hopkins Bloomberg School of Public Health. Family planning: a global handbook for providers (2008). Baltimore and Geneva: CCP and WHO; 2008.
3. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet*. 1995; 346 (8990): 1575-82.
4. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet*. 1995; 346 (8990): 1582-8.
5. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception*. 2003; 68 (1): 11-7.
6. Girolami A, Scandellari R, Tezza F, Paternoster D, Girolami B. Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature. *J Thromb Thrombol*. 2007; 24 (2): 169-7.
7. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4rd ed. Geneva; 2009.
8. Mammen EF. Oral contraceptive pills and hormonal replacement therapy and thromboembolic disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000; 14 (5): 1045-59.
9. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2003; 1 (7): 1371-80.
10. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005; 1-12.
11. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009; 339: b2921.
12. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22 (2): 201-10.
13. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*. 2001; 323 (7305): 131-4.

14. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppef KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003; 61 (1-2): 171-80.
15. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, Tans G, Bouma BN, Curvers J, et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Blood*. 2004; 103 (3): 927-33.
16. Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update*. 1999; 5 (6): 672-80.
17. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MC, Meijers JC, Prins MH, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost*. 2000; 84 (1): 15-21.
18. Tans G, van Hylckama Vlieg A, Thomassen MC, Curvers J, Bertina RM, Rosing J, et al. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. *Br J Haematol*. 2003; 122 (3): 465-70.
19. Odland V, Milson I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone 31. binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81 (6): 482-90.
20. Vieira CS, Oliveira LCO, Sá MFS. Hormônio femininos e hemostasia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007; 29 (10): 538-47.
21. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(4):632-7.
22. World Health Organization. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Report of a WHO Scientific group. Geneva: World Health Organization; 1998. (WHO Technical Report Series, 877).
23. Lowe GDO. Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various age. *Maturitas*. 2004; 47 (4): 259-63.
24. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 2004; 70 (6): 437-41.
25. Winkler UH, Howie H, Buhler K, Korver T, Geurts TB, Coelingh Bennink HJ. A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75 microgram desogestrel or 30 microgram levonorgestrel. *Contraception*. 1998; 57 (6): 385-92.
26. Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception*. 2002; 65 (1): 47-62.
27. Egberg N, van Beek A, Gunnervik C, Hulkko S, Hirvonen E, Larsson-Cohn U, et al. Effects on hemostatic system and liver function in relation to Implanon<sup>®</sup> and Norplant<sup>®</sup>: a prospective randomized clinical trial. *Contraception*. 1998; 58 (2): 93-8.
28. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Gomes MKO, Azevedo GD, Silva de Sá MF. Transitory reduction of platelet aggregation with the use of etonogestrel implant in healthy women. *Thromb Haemost*. 2005; 94: 682-3.
29. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Pintão MC, Azevedo GD, Gomes MK, et al. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod*. 2007; 22 (8): 2196-201.
30. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; 115 (7): 840-5.
31. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Ortho Evra (norelgestromin/ethinyl estradiol) Information [text on the Internet]. 2006 [cited 2007 Jul 20]. Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/orthoevra/default.htm>
32. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 Ag of ethinyl estradiol. *Contraception*. 2006; 73 (3): 223-8.
33. Magnúsdóttir EM, Bjarnadóttir RI, Onundarson PT, Gudmundsdóttir BR, Geirsson RT, Magnúsdóttir SD, et al. The contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and hemostasis: a comparative study. *Contraception*. 2004; 69 (6): 461-7.
34. Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G, Menard J, Conard J, Kumar S, Thalabard JC, et al. Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (6): 2074-9.
35. World Health Organization/United Nations Development Programme/United Nations Population Fund/ World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable contraceptives (Cyclofem<sup>®</sup> and Mesigyna<sup>®</sup>) and one oral contraceptive (Ortho-Novum 1/35<sup>®</sup>) on coagulation and fibrinolysis. *Contraception*. 2003; 68 (3): 159-76.
36. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen only contraceptives. *Contraception*. 1998; 57 (5): 315-24.
37. Sartorelli DS, Franco LJ. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19 (1): S29-S36.
38. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet*. 1997; 349 (9060): 1202-9.
39. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001; 345 (25):1787-93.
40. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, et al. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33: 1202-8.
41. ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update*. 2006; 12 (5): 483-97.
42. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet*. 1996; 348 (9026): 498-505.
43. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril*. 2008; 90 (5 Suppl): S103-13.
44. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA*. 2000; 284 (1): 72-8.
45. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med*. 2004; 164 (7): 741-7.
46. Heinemann LA. The changing scene-an unnecessary pill crisis. *Hum Reprod Update*. 1999; 5 (6): 746-55.
47. Heinemann LA, Lewis MA, Thorogood M, Spitzer WO, Guggenmoos-Holzmann I, Bruppacher R. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from international study on oral contraceptives and health of young women. *BMJ*. 1997; 315 (7121): 1502-4.
48. Heinemann LA, Lewis MA, Spitzer WO, Thorogood M, Guggenmoos-Holzmann I, Bruppacher R. Thromboembolic stroke in young women. *Contraception*. 1998; 57 (1): 29-37.
49. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ*. 1999; 318 (7175): 13-8.
50. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalgia*. 2001; 21 (7): 774-7.
51. Massiou H, MacGregor EA. Evolution and treatment of migraine with oral contraceptives. *Cephalgia*. 2000; 20 (3): 170-4.
52. Jick SS, Jick H. The contraceptive patch in relation to ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy*. 2007; 27 (2): 218-20.
53. Miller L, Patton DL, Meier A, Thwin SS, Hooton TM, Eschenbach DA. Depomedroxyprogesterone-induced hypoestrogenism and changes in vaginal flora and epithelium. *Obstet Gynecol*. 2000; 96 (3): 431-9.

54. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Yoshimura T, Kugiyama K, Ogawa H, et al. Effect of medroxyprogesterone acetate plus estradiol on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2001; 87 (2): 238-40.
55. Sorensen MB, Collins P, Ong PJ, Webb CM, Hayward CS, Asbury EA, et al. Long-term use of contraceptive depot medroxyprogesterone acetate in young women impairs arterial endothelial function assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2002; 106 (13): 1646-51.
56. Westhoff C. Depot medroxyprogesterone acetate contraception: metabolic parameters and mood changes. *J Reprod Med.* 1996; 41 (5 Suppl): 401-6.
57. Suherman SK, Affandi B, Korver T. The effects of Implanon on lipid metabolism in comparison with Norplant. *Contraception.* 1999; 60 (5): 281-7.
58. Innal MM, Yildirim Y, Ertopcu K, Avci ME, Ozelmas I, Tinar S. Effect of the subdermal contraceptive etonogestrel. Implant (Implanon) on biochemical and hormonal parameters (three years follow-up). *Eur J Cont Reprod Health Care.* 2008; 28: 1-5.
59. Morin-Papunen L, Martikainen H, McCarthy MI, Franks S, Sovio U, Hartikainen AL, et al. Comparison of metabolic and inflammatory outcomes in women who used oral contraceptives and the levonorgestrel-releasing intrauterine device in a general population. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199 (5): 529.e1-529.e10.
60. Van Den Bosch MA, Kemmeren JM, Tanis BC, Mali WP, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, et al. The RATIO study: oral contraceptives and the risk of peripheral arterial disease in young women. *J Thromb Haemost.* 2003; 1 (3): 439-44.
61. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 1999; 4 (2): 67-73.
62. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke.* 2009; 40 (4): 1059-62.
63. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin aldosterone system and blood pressure. *Steroids.* 1996; 61 (4): 166-71.
64. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update.* 2006; 12 (2): 169-78.
65. Palacios S, Foidart JM, Genazzani AR. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas.* 2006; 55 (4): 297-307.
66. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric.* 2005; 8 (Suppl. 3): 19-27.
67. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension.* 2006; 48 (2): 246-53.
68. Yildizhan R, Yildizhan B, Adali E, Yoruk P, Birol F, Suer N. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinylestradiol 30 mcg combined with either gestodene or drospirenone on hemostatic parameters, lipid profiles and blood pressure. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 280 (2): 255-61.
69. Suthipongse W, Taneepanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonogestrel/30 microg ethinylestradiol in Thai women. *Contraception.* 2004; 69 (1): 23-6.
70. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception.* 2003; 67 (1): 19-24.
71. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2005; 19 (6): 451-5.
72. de Carvalho MN, Nobre F, Mendes MC, Dos Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sá MF. Low-dose transdermal hormone therapy does not interfere with the blood pressure of hypertensive menopausal women: a pilot study. *Blood Press Monit.* 2008; 13 (5): 277-83.
73. Du Y, Melchert HU, Schäfer-Korting M. Use of oral contraceptives in Germany: prevalence, determinants and use-associated health correlates. Results of National Health Surveys from 1984 to 1999. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 134 (1): 57-66.
74. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception.* 2004; 69 (2): 89-97.
75. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (3): 221-31.