



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CÁRMEN CECÍLIA LIMA SILVA

Contraceção hormonal e doenças cardiovasculares

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA MARIA JOÃO CARVALHO

MARÇO DE 2017

Contraceção hormonal e doenças cardiovasculares

ARTIGO DE REVISÃO
ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Cármem Cecília Lima Silva¹
Professora Doutora Maria João Carvalho^{1,2}

Cármem Cecília Lima Silva
Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado da
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Contacto: carmensilva@outlook.pt

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	5
1. Introdução.....	7
2. Materiais e Métodos.....	8
3. Contraceção hormonal.....	9
3.1 Contraceção hormonal combinada.....	9
3.2 Contraceção progestativa.....	12
3.3 Critérios de elegibilidade.....	12
4. Estrogénios e progesterona – Fisiologia e ação no sistema cardiovascular.....	14
5. Hipertensão.....	20
5.1 Epidemiologia.....	20
5.2 Hipertensão e contraceção hormonal.....	21
5.3 Recomendações.....	25
6. Tromboembolismo venoso.....	27
6.1 Epidemiologia e fatores de risco.....	27
6.3 Tromboembolismo venoso e contraceção hormonal.....	28
6.4 Recomendações.....	39
7. Trombose arterial.....	41
7.1 Epidemiologia e fatores de risco.....	41
7.3 Trombose arterial e contraceção hormonal.....	42

7.4 Enfarte agudo do miocárdio.....	42
7.5 Acidente vascular cerebral.....	45
7.6 Recomendações	51
8. Discussão e Conclusão.....	53
Referências bibliográficas	58

Resumo

A contraceção hormonal (CH) é um método muito utilizado pelas mulheres à escala global. Para além da eficácia em prevenir uma gravidez, oferece ainda inúmeros benefícios não contraceptivos. A literatura tem consistentemente demonstrado um aumento do risco cardiovascular associado à CH, particularmente a ocorrência de eventos trombóticos como o tromboembolismo venoso (TEV) ou a trombose arterial (TA). A CH tem sido ainda implicada no aumento da incidência de hipertensão, e associada a uma influência negativa sobre os já conhecidos fatores de risco cardiovasculares, como a obesidade, tabagismo ou as dislipidémias. Com o objetivo de avaliar o verdadeiro impacto cardiovascular da CH, foi realizada uma revisão da literatura publicada entre 2006 e 2017, utilizando a base de dados Pubmed.

A pressão arterial pode ser influenciada pela componente estrogénica da contraceção hormonal combinada (CHC), independentemente da dose e via de administração. O TEV é um dos eventos cardiovasculares mais associados à CHC, estando a influência da componente estrogénica consistentemente descrita, enquanto que a componente progestativa tem sido alvo de maior controvérsia. A CH influencia também o risco de TA, particularmente do acidente vascular cerebral (AVC). Quanto ao enfarte agudo do miocárdio (EAM) nem todos os estudos demonstram um aumento do risco. Em todos os casos, verificou-se que a maioria da contraceção progestativa isolada não conferia um aumento significativo do risco.

A utilização de CH é na sua globalidade segura para mulheres sem fatores de risco cardiovasculares. Nasqueles mais suscetíveis, a escolha do método contraceptivo deve ser cuidadosamente ponderada. A contraceção progestativa isolada afirma-se como segura para uso em mulheres com maior risco.

Palavras-chave: doenças cardiovasculares; contraceção; hipertensão; tromboembolismo venoso; trombose; acidente vascular cerebral; enfarte agudo do miocárdio

Abstract

Hormonal contraception (HC) is a widely used method by women worldwide. In addition to its effectiveness in preventing pregnancy, it also offers numerous non-contraceptive benefits. Literature has consistently demonstrated an increased cardiovascular risk with HC, particularly the occurrence of thrombotic events such as venous thromboembolism (VTE) or arterial thrombosis (AT). It has also been implicated in the increase incidence of hypertension and associated with a negative influence on the already known cardiovascular risk factors, such as obesity, smoking or dyslipidemia.

In order to evaluate the true cardiovascular impact of HC, a review of the literature published between 2006 and 2017 was performed, using the Pubmed database.

Blood pressure may be influenced by the estrogenic component of combined hormonal contraception, regardless the dose and the route of administration. VTE is one of the cardiovascular events most associated with HC, with the influence of the estrogenic component consistently described, while the progestogen component remains controversial. HC also influences the risk of AT, particularly stroke. As for acute myocardial infarction, not all studies show an increased risk.

The use of HC is overall safe for women without cardiovascular risk factors. In those most susceptible, the choice of the contraceptive method must be carefully weighed. Progestin-only contraception is claimed to be safe for use in women at increased risk.

Keywords: contraception; cardiovascular diseases; hypertension; thrombosis; venous thromboembolism; stroke; myocardial infarction

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACOG – *American College of Obstetricians and Gynecologists*

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

CH – Contraceção Hormonal

CHC – Contraceção Hormonal Combinada

CO – Contraceptivos Orais

COC – Contraceptivos Orais Combinados

CPO – Contraceção Progestativa Oral

DC – Doença Coronária

DRSP – Drospirenona

EE – Etinilestradiol

eNOS – *Endothelial Nitric Oxide Synthase*

ER α – *Estrogen Receptor α*

Er β – *Estrogen Receptor β*

EP – Embolia Pulmonar

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

FSH – *Follicle-Stimulating Hormone*

HDL – *High Density Lipoprotein*

IC – Intervalo de Confiança

IMC – Índice de Massa Corporal

LDL – *Low Density Lipoprotein*

LH – *Luteinizing Hormone*

LNG - Levonorgestrel

MPA – *Medroxyprogesterone Acetate*

NO – *Nitric Oxide*

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – *Odds Ratio*

PR – *Progesterone Receptor*

RR – Risco Relativo

SIU – Sistema Intrauterino

SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

TEV – Tromboembolismo Venoso

TVP – Trombose Venosa Profunda

1. Introdução

Os métodos contraceptivos hormonais são largamente utilizados pela população feminina. A grande variedade de formulações oferece à mulher uma escolha individualizada, tendo em conta as suas preferências e prioridades e considerando ainda os efeitos contraceptivos e os benefícios não-contracetivos.¹⁻³ Em Portugal, 94% da população feminina sexualmente ativa utiliza um método contraceptivo, sendo os contraceptivos orais (CO) o método preferencial (58%).⁴

No entanto, como qualquer outro fármaco, a contraceção hormonal (CH) não é isenta de riscos, sendo o mais preocupante o aumento do risco de eventos cardiovasculares, ao qual se associou ao longo dos anos.^{2,5-7}

A associação da CH com o aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV) tem sido consistentemente descrita. Outros estudos têm vindo a relacionar esta terapêutica com a ocorrência de trombose arterial (TA), nomeadamente ao enfarte agudo do miocárdio (EAM) e ao acidente vascular cerebral (AVC).^{2,5,7-11} A CH atua em sinergismo com fatores de risco cardiovasculares, como a hipertensão, a obesidade, o tabagismo, a dislipidémia ou a diabetes, ampliando o risco cardiovascular já existente.^{2,5}

No sentido de diminuir os efeitos secundários, a composição da CH tem sido progressivamente alterada. As formulações atuais contêm dosagens hormonais muito mais baixas do que as inicialmente comercializadas. As doses de etinilestradiol (EE) decresceram de 150µg para 15-35µg e foram ainda criados novos progestativos.^{2,11,12}

Uma vez que a doença cardiovascular é a principal causa de morte no sexo feminino¹³ e está na origem de graves comorbilidades, tornou-se imperativo a realização de estudos que permitissem compreender o verdadeiro impacto cardiovascular inerente à CH. Paralelamente, e fruto do vasto número de estudos, surgiu a necessidade de condensar tanto os seus resultados como as incongruências, para uma melhor compreensão deste fenómeno.

O presente artigo tem como objetivo a revisão de estudos publicados até à data, analisando a literatura e sumariando os resultados obtidos, no que concerne à relação entre o uso de CH e o risco de doenças cardiovasculares, com particular atenção à hipertensão arterial, ao TEV e à TA.

2. Materiais e Métodos

Na elaboração do presente artigos de revisão foi utilizada a base de dados Pubmed. As palavras-chave utilizadas na pesquisa incluíram: *contraception, cardiovascular diseases hypertension, thrombosis, venous thromboembolism, stroke e myocardial infarction*. Foram selecionados artigos científicos originais e de revisão publicados entre 2006 e 2017, escritos em inglês ou português, e consultados artigos relevantes referenciados nos artigos previamente selecionados. Consultou-se o site da Organização Mundial de Saúde, da Sociedade Europeia de Cardiologia, da Sociedade Portuguesa de Ginecologia e da Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia, e ainda livros de referência da área de Fisiologia e de Ginecologia.

3. Contraceção hormonal

3.1 Contraceção hormonal combinada

a) Contraceptivos orais combinados

De acordo com um estudo epidemiológico recentemente publicado, 94% das mulheres portuguesas sexualmente ativas utilizam um método contraceptivo. Os CO continuam a ser o método mais utilizado, embora a sua utilização tenha diminuído nos últimos dez anos (de 70,4% para 58%).⁴

Os contraceptivos orais combinados (COC) são largamente utilizados devido aos seus benefícios contraceptivos e não contraceptivos.¹⁴ Este método tem uma elevada eficácia contraceptiva (índice de Pearl <0,5) e ainda utilidade no tratamento da dismenorreia, acne, hirsutismo, na diminuição do fluxo menstrual, e na regularização dos ciclos. Conseguem ainda reduzir o risco de cancro do endométrio e do ovário.^{1,15}

Consistem numa combinação de dois derivados sintéticos dos estrogénios e da progesterona.^{1,16} O EE é o estrogénio sintético utilizado em praticamente todos os COC.¹ É formado pela adição de um grupo etinil ao estradiol endógeno, retardando a sua degradação e aumentando a semivida, e tornando-se ativo por via oral. O metabolismo do EE varia significativamente de pessoa para pessoa, causando diferentes efeitos secundários, o que atribui à componente estrogénica da CHC uma grande relevância clínica.^{15,17}

Os progestativos foram primeiramente sintetizados a partir da testosterona, gerando-se a etisterona. Com a eliminação do carbono na posição 19 da etisterona, formou-se a noretisterona, reduzindo-se as propriedades androgénicas e revelando-se propriedades progestativas e ainda uma ação estrogénica fraca, sem influenciar a atividade na via oral. Os progestativos sintéticos podem ser derivados da 19-nortestosterona e derivados da 17OH-progesterona.^{15,17} Os derivados da 19-nortestosterona constituem o grupo estrano (noretinodrel, noretisterona) e o

grupo gonano (levonorgestrel, norgestimato, gestodeno, desogestrel),^{15,16} os derivados da 17OH-progesterona constituem o grupo pregnano (acetato de medroxiprogesterona, de ciproterona e de cloromadinona) e o grupo norpregano (promegestona).¹⁵ Apesar de todos se ligarem a recetores de progesterona, os progestativos têm diferentes efeitos sistémicos, mediados não só pela afinidade com estes recetores, mas também pela capacidade de se ligarem a recetores de outros esteróides, como estrogénios, androgénios, glucocorticóides e mineralocorticóides.¹⁸

Os COC estão classificados em gerações consoante o seu histórico de utilização, a dose de estrogénio e o tipo de progestativo utilizado.

A primeira geração de CO utilizava os estranos e continha níveis de estrogénio duas a cinco vezes superiores e de progestativos dez vezes superiores aos dos das gerações seguintes. Ao longo dos anos, as doses de EE foram diminuindo e a composição dos progestativos modificou-se de modo a diminuir os efeitos secundários. A dosagem de EE utilizada inicialmente era equivalente a 150µg. As gerações que se seguiram à primeira possuíam todas doses inferiores a 50µg de EE, situando-se atualmente entre os 15-35µg e variando consoante o tipo de progestativo.

Os COC de segunda geração contêm progestativos como o levonorgestrel, que permitem o uso de doses mais baixas de EE para obter o efeito contraceutivo. A terceira geração também utiliza gonanos, mas com menos efeitos androgénicos e metabólicos, como o desogestrel e o gestodeno.

A drospirenona (DRSP) é um progestativo mais recente, que funciona como antagonista da aldosterona, possuindo efeitos antimineralocorticóides e antiandrogénicos.¹⁹⁻²¹

O levonorgestrel, ou os progestativos de segunda geração, por serem largamente utilizados, têm sido os mais referenciados nos estudos epidemiológicos que retratam a segurança da CHC. O

levonorgestrel é utilizado tanto na CHC, como em contraceção progestativa isolada (sistema intrauterino (SIU)) e ainda na contraceção de emergência.²²

Mecanismo de ação

Os COC inibem a secreção das gonadotrofinas através da sua ação no eixo hipotálamo-hipófise. A componente progestativa suprime a secreção da hormona luteinizante (LH, do inglês *luteinizing hormone*), prevenindo a ovulação, e a componente estrogénica suprime a hormona folículo-estimulante (FSH, do inglês *follicle-stimulating hormone*), impedindo a seleção e crescimento de um folículo dominante.

A componente estrogénica contribui significativamente para a eficácia contracetiva. No entanto, mesmo que o desenvolvimento e crescimento folicular não fosse corretamente inibido pela componente estrogénica, a componente progestativa, cuja dose é superior ao limiar para a supressão da ovulação, conseguiria o efeito contracetivo pretendido.

Os progestativos atuam ainda periféricamente, ao nível do muco cervical, da motilidade tubular e do endométrio. O endométrio torna-se atrófico, o muco cervical fica espesso e dificulta a progressão dos espermatozoides e existe ainda um efeito supressor da motilidade das trompas.^{1,17}

b) Anel vaginal e sistema transdérmico

Apesar da via de administração mais utilizada na CHC ser a oral, existe também a via transdérmica e a vaginal.

Na via transdérmica são atingidos níveis séricos mais elevados de EE, enquanto que na vaginal os níveis de EE são mais reduzidos e estáveis. A contraceção hormonal transdérmica consiste na colocação na pele de um adesivo que liberta diariamente e de forma constante 20µg de EE e 150 µg de norelgestromina (derivado do norgestimato).

A contraceção hormonal vaginal implica a utilização do anel vaginal – um anel em polietileno, flexível, com EE e etonorgestrel que liberta diariamente 15 µg de EE e 120mg de etonorgestrel (metabolito ativo do desogestrel).

O mecanismo de ação destes dois métodos é o mesmo mecanismo dos COC.^{15,16}

3.2 Contraceção progestativa

Os métodos contraceptivos só com componente progestativa possuem várias formulações: contraceção progestativa oral (CPO), injetável, subcutânea e intrauterina. Este tipo de contraceção é indicado para mulheres a quem a terapêutica com estrogénios não é elegível ou não é tolerada.

A CPO disponível em Portugal utiliza o desogestrel na dose de 75µg, e implica uma toma diária contínua. O acetato de medroxiprogesterona (MPA, do inglês *medroxyprogesterone acetate*) é o progestativo usado na contraceção injetável, sendo utilizado na dose de 150mg, intramuscular, de 12 em 12 semanas. O implante subcutâneo contém etonorgestrel, possuindo uma ação prolongada e eficaz. O sistema intrauterino utiliza o levonorgestrel, e é também um método de longa duração, estando disponível na dose de 13,5mg e de 52mg.

O mecanismo contraceptivo dos progestativos passa pelo efeito antigonadotrófico e ação periférica com atrofia do endométrio, espessamento do muco cervical e supressão da motilidade das trompas.^{3,15-17}

3.3 Critérios de elegibilidade

Na escolha do método contraceptivo têm de ser considerados não só os benefícios contraceptivos e não-contracetivos, mas também os riscos inerentes a esta terapêutica. Nesse sentido, a Organização Mundial de Saúde (OMS) elaborou critérios médicos de elegibilidade para o uso de métodos contraceptivos, proporcionando orientação para a escolha contraceptiva em mulheres com determinadas patologias. Estes critérios são desenvolvidos por um painel de especialistas

internacionais e atualizados regularmente, com base em evidências científicas. As condições para a elegibilidade do método são classificadas em quatro categorias.^{19,21,23} O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) publicou, pela primeira vez em 2006, *guidelines* para o uso de contraceptivos em mulheres com comorbidades.^{14,24} O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) elaborou também critérios de elegibilidade para o uso de contraceptivos, para mulheres com várias patologias. Foram adaptados dos critérios da OMS, e por isso, são utilizadas as mesmas quatro categorias.²⁵

Tabela 1 - Critérios de Elegibilidade da Organização Mundial de Saúde

1	Sem Restrição	
2	A vantagem de utilizar o método supera os riscos teóricos ou comprovados	A classificação nesta categoria indica que, de forma geral, o método pode ser utilizado, mas requer um acompanhamento cuidadoso
3	Os riscos teóricos ou comprovados superam as vantagens de utilizar o método	A disponibilização do método a uma mulher com uma situação classificada nesta categoria exige uma avaliação clínica cuidadosa e acesso fácil aos serviços. Deve ser ponderada a gravidade da situação clínica, assim como a possibilidade de utilização e a aceitabilidade de outros métodos alternativos
4	Não deve ser utilizado	

Fonte: Adaptado de *World Health Organization - Medical eligibility criteria for contraceptive use (2015)*

4. Estrogénios e progesterona – Fisiologia e ação no sistema cardiovascular

Os estrogénios e a progesterona são as principais hormonas sexuais femininas. As suas funções incluem a promoção do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários da mulher, o controlo do ciclo menstrual e a preparação do sistema reprodutor para a fertilização e implantação.^{26,27}

Existem três importantes estrogénios: o 17 β -estradiol, a estrona e o estriol. O 17 β -estradiol é o principal estrogénio secretado pelos ovários, 12 vezes mais potente que a estrona e 80 vezes mais potente que o estriol.^{26,28} O estradiol tem um papel proeminente no desenvolvimento sexual, nas funções reprodutivas e na proliferação e diferenciação de diferentes tecidos.²⁹

Ambas as hormonas não se limitam ao sistema reprodutor, exercendo funções noutros órgãos. O estrogénio exerce diferentes e importantes efeitos nos vasos sanguíneos, na cascata da coagulação, no metabolismo dos lípidos e nos marcadores inflamatórios.²⁸ Também a progesterona atua para além do sistema reprodutor, influenciando o sistema cardiovascular.³⁰

Recetores do estrogénio e progesterona

Os recetores de estrogénios e progesterona, têm sido identificados, particularmente nos vasos sanguíneos onde estimulam mecanismos de relaxamento vascular e de inibição da contração do músculo liso.³¹

A progesterona atua no Recetor da Progesterona (PR, do inglês *progesterone receptor*) que possui duas formas: PRA e PRB.¹⁷ O estrogénio atua em dois importantes recetores, o ER α (do inglês *estrogen receptor α*) e o ER β (do inglês *estrogen receptor β*).^{7,17,19,31} Estes recetores existem em ambos os géneros e estão presentes em vários órgãos, incluindo os do sistema cardiovascular^{17,19,31}. O maior ligando dos ER α e ER β é o estradiol, sendo que a estrona e o estriol se ligam com menor afinidade.^{28,29} O ER α presente no endotélio vascular, pode reduzir

o risco de aterosclerose, enquanto o ER β consegue reduzir a hipertrofia cardíaca patológica e inibir a fibrose cardíaca.^{7,31}

Estes recetores ativam duas vias, conhecidas como genómica e não-genómica.^{7,19,32} A maioria dos efeitos cardioprotetores destas hormonas são mediados pela via não-genómica. O estrogénio afeta a função endotelial por esta via, permitindo a produção de óxido nítrico (NO, do inglês *nitric oxide*) e a ativação da sua sintetase endotelial (eNOS, do inglês *endothelial nitric oxide synthase*). O NO é produzido pela eNOS nas células endoteliais e regula a vasodilatação através da sua ação no músculo liso vascular.^{33,34} A disfunção endotelial está relacionada com níveis de NO reduzidos, podendo resultar em vasoconstrição, hipertensão e aterosclerose.^{7,33} A progesterona tem sido menos estudada,^{7,33} no entanto, existem também evidências de que exerce efeitos a nível da vasodilatação, através da via não genómica.^{33,34} Estudos animais têm ainda sugerido um papel da progesterona na inibição do fluxo de cálcio, diminuindo a contração do músculo liso.⁷

Fatores da coagulação

O estrogénio é capaz de influenciar a cascata da coagulação. Esta hormona consegue aumentar os níveis dos fatores trombóticos I, II, VII, VIII e X, e diminuir os níveis dos inibidores da coagulação, como a proteína S, a antiplasmina ou o ativador do plasminogénio tecidual, conduzindo a um estado protrombótico.²²

A CHC, especialmente os COC, tem sido largamente estudada como causa de distúrbios da coagulação.³⁵ O EE e os diferentes progestativos têm um papel relevante na produção e regulação das proteínas da coagulação produzidas pelo fígado.¹⁸ Foi demonstrado um aumento da concentração de D-dímeros (marcadores de fibrinólise e indicadores de TEV), da atividade do fator VII, VIII e do fibrinogénio, da agregação plaquetar e diminuição dos níveis de proteína S com o uso de COC.^{18,20,28,35} Também foi demonstrado um aumento da resistência à proteína

C ativada (PCA); a PCA resulta da ligação da proteína S com a proteína C e atua como um anticoagulante, terminando a cascata da coagulação através da clivagem do fator V e VIII.^{18,22} O EE tem sido associado como o grande responsável pelos distúrbios da coagulação, dado o seu impacto nas proteínas hepáticas.¹⁸ O fígado converte o estradiol em estriol e estrona, que são menos potentes. Com o uso de COC, a dose de estrogénio detetada pelo fígado é supra fisiológica. O EE, mais potente que o estradiol, ativa o fígado não só pelo efeito de primeira passagem, mas também através da circulação dos seus metabolitos ativos, resultando num metabolismo mais longo e em maior retenção tecidual. Os progestativos, consoante a sua atividade androgénica, exercem também influência na coagulação. Enquanto que os menos androgénicos parecem resultar num maior efeito estrogénico total, os mais androgénicos têm maior capacidade para contrariar o efeito do EE no fígado, responsável pelo aumento da produção das proteínas hepáticas e fatores de coagulação.^{18,22}

Os vasos (endotélio e parede vascular), as proteínas plasmáticas (pró-coagulantes, anticoagulantes e sistema fibrinolítico) e as plaquetas são importantes fatores na manutenção do equilíbrio hemostático.³⁶ A influência da CH na coagulação pode resultar tanto em trombose arterial como venosa uma vez que, apesar de o local ser diferente, o mecanismo de ação é o mesmo, isto é, mudanças hemodinâmicas, como estase ou turbulência, lesão ou disfunção do endotélio vascular e alterações da coagulação – a Tríade de Virchow. Na trombose venosa, a estase e a hipercoagulabilidade têm um papel essencial, enquanto na arterial a disfunção do endotélio e ativação plaquetar são mais preponderantes.²⁰ Os eventos cardiovasculares são geralmente multifatoriais, resultando da interação entre fatores de risco adquiridos e congénitos que podem, individualmente, afetar um ou mais dos elementos desta tríade.^{37,38}

Perfil lipídico

Sabe-se que elevados níveis de colesterol total, de lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do inglês *low density lipoprotein*) e triglicéridos, e níveis reduzidos de lipoproteínas de alta densidade (HDL, do inglês *high density lipoprotein*) são indicadores de risco de doença cardiovascular.^{5,23,39} O estrogénio endógeno, produzido pela mulher, tem a capacidade de reduzir os níveis de LDL e aumentar os de HDL,^{5,28,40} protegendo as mulheres em idade fértil da ocorrência de doenças como a aterosclerose.⁴⁰ Fatores genéticos, certas doenças ou mesmo o estilo de vida podem levar à ocorrência de dislipidémias. Algumas medicações, tal como a CHC, podem também predispor a mulher a este tipo de patologia.⁴¹

O efeito no perfil lipídico é influenciado pela dose de estrogénio e principalmente pela potência androgénica dos progestativos.^{39,41,42}

A componente estrogénica tem a capacidade de aumentar os níveis de triglicéridos e os de HDL, e de reduzir os níveis de LDL.^{39,42} Progestativos com maior efeito androgénico, como é o caso do norgestrel e do levonorgestrel, geralmente aumentam os níveis de LDL e diminuem os de HDL. Os progestativos mais recentes, como o desogestrel ou o gestodeno, devido à sua baixa atividade androgénica e à potencialização da componente estrogénica, contribuem para um aumento dos níveis de HDL e redução dos de LDL.³⁹ De forma semelhante aos COC com progestativos menos androgénicos, o sistema transdérmico promove aumento dos níveis de HDL e triglicéridos e diminuição dos de LDL. O anel vaginal também influencia o perfil lipídico, com efeitos mais acentuados a nível do aumento dos valores plasmáticos de triglicéridos.⁴²

A influência da CHC no perfil lipídico pode não se traduzir em efeitos nocivos no risco de aterosclerose se os níveis de HDL aumentarem em proporção aos de triglicéridos e desde que não haja um aumento significativo dos níveis de LDL.⁴³

Metabolismo da glicose

A CHC tem sido apontada como causa de distúrbios da tolerância à glicose e da resistência à insulina.⁴⁴ Os estrogênios sintéticos podem aumentar os níveis de insulina através do aumento da relação insulina/glucagon na veia porta, da diminuição da neoglicogênese e da glicogenólise, e aumento do glicogénio hepático. Já os progestativos parecem provocar insulinoresistência.¹⁵ Vários estudos sugeriram um aumento da resistência à insulina com a utilização de CHC, que começaria pouco depois do início do uso do contraceptivo, voltando ao normal com o cessamento da terapêutica.^{44,45} Oelkers e col, estudaram 80 mulheres que utilizaram COC, e que foram submetidas a testes de tolerância à glicose no início e no fim da terapêutica. Neste estudo, apesar de os níveis de glicose em jejum não se terem modificado, demonstrou-se um aumento da resistência à insulina.¹⁹ Este efeito era conseguido à custa dos progestativos, que ao reduzir a sensibilidade dos tecidos à insulina, levavam posteriormente a um aumento compensatório aquando de uma carga glicémica.⁴⁶ Os COC mais antigos, e com maiores dosagens, foram os mais consistentemente associados às modificações do metabolismo da glicose,⁴⁴ no entanto, com os progestativos mais recentes e menos androgénicos, estes efeitos são mínimos ou mesmo inexistentes.^{15,44,46}

Em alguns estudos, o implante com progestativo isolado tem sido associado a uma maior incidência de Diabetes Tipo 2 e níveis de glicose aumentados. Um estudo que comparou utilizadoras do implante com levonorgestrel a utilizadoras de contraceptivos não hormonais, demonstrou um risco relativo (RR) de diabetes tipo 2 de 2,4 (intervalo de confiança (IC) 95%: 0,7-8,1).⁴⁴ Outro estudo, que comparou o implante com levorgestrel ao com etonorgestrel, demonstrou um aumento dos níveis de glicose em jejum e da hemoglobina glicada no grupo do etonorgestrel. No entanto, Oderich e col, que avaliaram o uso do implante com etonorgestrel, relataram níveis normais de glicose em jejum após um ano de utilização. Concluíram ainda que, em mulheres saudáveis, as alterações observadas na literatura não conferiam um impacto

clínico significativo, mas, naquelas em risco de desenvolver diabetes, o implante podia ter efeitos negativos.⁴⁷ Com o anel vaginal, os efeitos na sensibilidade à insulina são mínimos. Os COC de baixa dosagem parecem não ter efeito relevante ou consistente no metabolismo da glicose, mesmo em mulheres diabéticas,⁴⁶ apesar de alguns estudos terem verificado um aumento dos níveis de glicose em jejum em diabéticas utilizadoras de COC.⁴⁴ Os COC aparentemente não resultam em níveis aumentados de hemoglobina glicada, risco de nefropatia ou de retinopatia.⁴⁴ O uso de MPA tem sido apontado em alguns estudos como causa de maiores níveis de glicose e menores níveis de insulina em mulheres diabéticas. Em mulheres saudáveis a maioria dos estudos tem demonstrado que os COC não modificam os níveis de glicose em jejum.³⁹

5. Hipertensão

5.1 Epidemiologia

A hipertensão é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo responsável por 9,4 milhões de mortes por ano.⁴⁸ Pelo facto de ser um fator modificável, torna-se importante o seu diagnóstico e tratamento atempado, na tentativa de evitar possíveis complicações como o AVC, a insuficiência cardíaca e o EAM.^{7,49} Uma vez estabelecida, a hipertensão promove a disfunção cardíaca, renal e vascular. Este dano em órgãos alvo aumenta progressivamente o risco de complicações cardiovasculares.⁵⁰ O *World Health Report* refere a hipertensão como a causa de 50% das doenças coronárias e de 75% dos AVCs, em países desenvolvidos.⁵¹

Com o avançar da idade, a prevalência da hipertensão acentua-se, independentemente do sexo ou raça. As mulheres apresentam pressões arteriais mais baixas comparativamente aos homens até à sétima década de vida, idade em que esta situação se inverte, já que doentes hipertensos com mais de 60 anos são, na sua maioria, mulheres.^{49,52}

Cutler e col, demonstraram, num estudo que analisou adultos de raça caucasiana, entre os 18 e os 29 anos, que 5% dos homens apresentavam hipertensão enquanto apenas 1,5% das mulheres eram hipertensas.⁵⁰ Vários estudos observacionais têm consistentemente relatado pressões arteriais mais elevadas em homens com menos de 40 anos, comparativamente a mulheres na mesma faixa etária.⁵³ Everett e col, apresentaram resultados que demonstraram a menor prevalência da hipertensão na mulher jovem: 27% dos homens entre os 20 e os 30 anos eram hipertensos em comparação a apenas 12% de mulheres com hipertensão com a mesma idade.⁵⁴

A diferença do risco hipertensivo entre géneros pode ser parcialmente explicada por fatores de risco comportamentais como o tabagismo, a obesidade e o sedentarismo. No entanto, as diferenças sexuais biológicas parecem ter um papel neste fenómeno, particularmente os estrogénios. Devido ao seu efeito vasodilatador, esta hormona pode ser a responsável pela

pressão arterial mais baixa nas mulheres em idade fértil. A diminuição dos níveis de estrogênio, em qualquer idade, contribui para disfunção endotelial, comum na hipertensão.^{53,54}

A hipertensão tem, na mulher em idade fértil, um impacto clínico significativo, que vai para além do maior risco de eventos cardiovasculares, já que influencia ainda a sua saúde reprodutiva por estar aliada a consequências obstétricas como a eclampsia e o parto pré-termo.⁵³

5.2 Hipertensão e contraceção hormonal

Noilhan *e col*, num estudo cujo objetivo era identificar a prevalência e as causas da hipertensão secundária em adultos jovens, demonstraram que 42% das mulheres, comparativamente a 27% dos homens, sofriam de hipertensão secundária; esta diferença entre géneros associou-se ao uso de COC, correspondendo esta terapêutica a 19% das causas relativas ao sexo feminino.⁵⁵ Athobari *e col*, observaram 751 mulheres entre os 29 e os 45 anos, e demonstraram que o início da terapêutica contraceptiva hormonal combinada resultava num aumento de 2,8% da pressão arterial sistólica e de 3,6% da diastólica. O mesmo estudo revelou um aumento de 14,2% da albuminúria e uma diminuição de 6,3% da taxa de filtração glomerular.^{56,57}

A hipertensão é duas a três vezes mais frequente em mulheres que tomam COC comparativamente àquelas que não fazem esta terapêutica. A influência de alguns fatores na suscetibilidade à hipertensão induzida por COC é controversa, tendo alguns estudos relacionado fatores de risco como a obesidade, história familiar de hipertensão, duração da terapêutica contraceptiva, doença renal oculta, história de hipertensão induzida pela gravidez e idade avançada com uma maior suscetibilidade.⁵² Outros, não demonstram uma influência significativa, parecendo só ser concordantes quanto à história familiar e à hipertensão durante a gravidez.⁵⁸

Os COC que contêm níveis elevados de EE ($\geq 50\mu\text{g}$) são os mais associados ao aumento da pressão arterial.^{7,58} Meade *e col*, relataram um maior efeito na pressão arterial dos COC com

50µg de EE comparativamente aos com 30µg.⁵⁸ Contudo, mesmo os COC mais recentes, com baixas doses de EE ($\leq 30\mu\text{g}$), continuaram a surgir como causa de hipertensão em mulheres previamente normotensas.^{7,52,58} Num estudo que monitorizou durante 24 horas a pressão arterial de mulheres previamente normotensas, a utilizar COC de baixa dosagem ($\leq 30\mu\text{g}$) há pelo menos seis meses, foi encontrado um aumento de 8mmHg da pressão arterial sistólica.⁵⁸

As causas que levam ao aumento da pressão arterial em mulheres sob CH são multifatoriais e complexas.⁵⁸ O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está intimamente relacionado com o aumento da pressão arterial induzido pelos COC, uma vez que o EE induz um aumento da produção hepática de angiotensinogénio.^{6,57,58} Estudos animais demonstraram que a região promotora no gene do angiotensinogénio é sensível ao estrogénio - a administração exógena desta hormona aumenta a sua concentração sérica.⁵⁸ Os níveis elevados de angiotensinogénio vão por sua vez aumentar os níveis de angiotensina II, resultando na elevação da pressão arterial por ativação do SRAA.^{6,7} O EE liga-se aos recetores de estrogénio e, devido à sua longa semivida, potencia ainda mais este mecanismo.⁷ Em mulheres utilizadoras de COC têm sido observados níveis elevados de renina plasmática, angiotensinogénio e angiotensina II. Por outro lado, o uso de COC está relacionado com um aumento do NO, que potencia a vasodilatação contrariando os efeitos vasoconstritores do SRAA.⁵⁸

Em mulheres saudáveis, um aumento da angiotensina II provoca uma redução da produção de renina.^{26,58} No entanto, mulheres que desenvolveram hipertensão pelo uso de COC, parecem ter uma inibição do feedback negativo fisiológico do SRAA, o que leva a que níveis elevados de angiotensina II não se traduzam em menor produção de renina, mantendo-se níveis de pressão arterial elevados.⁵⁸

O efeito do EE no SRAA é independente da via de administração, o que explica o aumento da pressão arterial não só na via oral, mas também na transdérmica e vaginal.^{6,39} Um estudo que monitorizou durante 24 horas a pressão arterial de mulheres utilizadoras de anel vaginal,

registou um aumento da pressão arterial diastólica (de $65,2 \pm 6,2$ mmHg para $67,9 \pm 6,6$ mmHg) e da pressão arterial média (de $79,7 \pm 5,9$ mmHg para $82,4 \pm 6,3$ mmHg).⁵⁹

A maior parte dos progestativos sintéticos não conseguem atenuar o efeito do EE no SRAA, uma vez que, ao contrário da progesterona natural, não possuem, na sua maioria, propriedades antiminerlocorticóides.⁵⁸

A DRSP é um progestativo sintético estruturalmente semelhante à espironolactona, possuindo um efeito antiminerlocorticóide e atuando como um antagonista dos recetores de aldosterona.^{6,7,60} Revelou pouco impacto no perfil metabólico de mulheres jovens e pós-menopáusicas e dados experimentais sugerem que induz um aumento na expressão da eNOS. A combinação de DRSP com EE foi inicialmente estudada como terapêutica de substituição hormonal em mulheres hipertensas na pós-menopausa, demonstrando uma alta capacidade para neutralizar a ativação do SRAA induzida pelo estrogénio.⁶⁰ Um estudo randomizado comparou a terapêutica com as combinações DRSP 3mg com EE 30, 20 ou 10µg e levonorgestrel 150mg com EE 30µg, em 80 mulheres pré-menopáusicas saudáveis, durante seis meses. Este estudo concluiu que a pressão arterial sistólica e diastólica era reduzida em 1-4mmHg com qualquer combinação que incluía DRSP enquanto a combinação com levonorgestrel induzia um aumento de 1-2mmHg. No mesmo estudo, as mulheres sob DRSP reduziram o seu peso em 0,8-1,7kg.⁵² Alguns estudos referem que a DRSP apresenta um maior risco de eventos trombóticos^{7,10} e foi também demonstrado que pode aumentar o intervalo QT, alterando a frequência cardíaca normal e expondo as mulheres a um maior risco de arritmias ventriculares e morte súbita.⁶¹ Uma vez que este progestativo demonstrou um bom perfil de segurança em mulheres hipertensas, a indicação para o uso ou não de COC que contêm EE+DRSP depende dos fatores adversos deste progestativo.⁶⁰

Os contraceptivos progestativos isolados não demonstraram ainda exercer um papel na elevação da pressão arterial sendo uma terapêutica hormonal a recomendar em mulheres hipertensas.^{6,7,14}

No entanto, o efeito da contraceção progestativa isolada na pressão arterial tem sido pouco estudado.^{6,62}

A cessação da terapêutica hormonal em pacientes hipertensas demonstrou uma redução na pressão arterial sistólica, sendo por isso uma intervenção de primeira linha a considerar nestes casos.⁵⁸ Lubianca e col, avaliaram o efeito da descontinuação da terapêutica com COC na pressão arterial registando uma diminuição da pressão arterial sistólica ($-15,1 \pm 2,6$ mmHg) e da pressão arterial diastólica ($-10,4 \pm 1,8$ mmHg).⁶

Foi demonstrado que mulheres não sujeitas a uma avaliação da pressão arterial antes de iniciarem terapêutica contracetiva com COC estavam mais suscetíveis a um evento cardiovascular adverso, nomeadamente ao EAM ou ao AVC isquémico.^{23,62} Este facto estará relacionado com a frequência e/ou qualidade dos cuidados médicos, e torna-se importante salientar a necessidade de monitorizar a pressão arterial em mulheres, especialmente naquelas que estão a utilizar CHC.⁵⁶ Além disso, os únicos parâmetros cuja avaliação é recomendada pela OMS antes de iniciar um contracetivo são a avaliação da pressão arterial, assim como do peso e índice de massa corporal (IMC).⁶³

5.3 Recomendações

Tabela 2 - Resumo das recomendações da OMS, ACOG e CDC para o uso de contraceção na hipertensão

HIPERTENSÃO							
OMS							
	COC	TRANSDÉRMICO	ANEL VAGINAL	CPO	INJECTÁVEL (MPA)	SIU (LNG ¹)	IMPLANTE
História de hipertensão, sem que se possa confirmar	3	3	3	2	2	2	2
Hipertensão controlada e confirmada	3	3	3	1	2	1	1
Sistólica 140-159mmHg ou Diastólica 90-99mmHg	3	3	3	1	2	1	1
Sistólica ≥ 160 ou Diastólica ≥ 100 mmHg	4	4	4	2	3	2	2
Doença vascular	4	4	4	2	3	2	2
ACOG							
Mulheres com hipertensão controlada e monitorizada, com 35 anos ou menos, podem utilizar CHC desde que sejam saudáveis, não apresentem lesão de órgão alvo e não sejam fumadoras.							
A CHC em mulheres hipertensas com mais de 35 anos e com doença vascular está contraindicada. A escolha de um método progestativo isolado é indicada.							
CDC							
	CHC (COC, TRANSDÉRMICO E ANEL)		CPO	INJECTÁVEL (MPA)	SIU (LNG)	IMPLANTE	
Hipertensão controlada	3		1	2	1	1	

¹ Levonorgestrel (LNG)

Sistólica 140-159mmHg ou Diastólica 90-99mmHg	3	1	2	1	1
Sistólica \geq 160 ou Diastólica \geq 100 mmHg	4	2	3	2	2
Doença vascular	4	2	3	2	2
Hipertensão durante a gravidez – atualmente normotensa	2	1	1	1	1

6. Tromboembolismo venoso

6.1 Epidemiologia e fatores de risco

O TEV é a terceira doença vascular mais frequente nos países ocidentais, seguindo-se ao EAM e ao AVC.³⁸ Pode apresentar-se na forma de trombose venosa profunda (TVP) ou, em menor número, como embolia pulmonar (EP), e resulta em morbidade e mortalidade significativas.²² A sua incidência é geralmente maior em afro-americanos^{38,64} estimando-se que a incidência anual de TEV nesta população, na América do Norte, seja de 318 casos por 100000; na Europa, a incidência na raça caucasiana, foi calculada em 245 casos por 100000 por ano e em países Asiáticos apenas 51-70 casos por 100000, por ano.³⁸ O TEV é mais frequente em mulheres na idade fértil do que em homens na mesma faixa etária, ao contrário do que acontece após os 45 anos, onde passa a ser um problema mais comum no sexo masculino.⁶⁴ É, no entanto, um problema que, independentemente do género, se torna mais prevalente com o avançar da idade.^{8,38,64} No sexo feminino, a incidência de TEV em mulheres saudáveis e não grávidas é de 0,7 por 10000 mulheres/ano entre os 15 e os 19 anos, aumentando para 5,8 por 10000 entre os 45 e os 48 anos.²²

É uma doença multifatorial, que surge da interação entre fatores ambientais e genéticos.^{38,65} As trombofilias hereditárias (deficiências da proteína C, da proteína S e da antitrombina, fator V Leiden, mutação G20210A do gene da protrombina), são frequentemente a causa de TEV em pacientes jovens, em famílias com múltiplos casos de TEV, TEV idiopático ou recorrente. Os fatores de risco adquiridos são mais frequentes do que as trombofilias hereditárias.⁶⁵ A par da idade avançada e etnia, as neoplasias (com maior risco se metastização concomitante ou durante a quimioterapia), a imobilidade e doenças propensas à imobilização (insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória aguda, infeções agudas ou doenças inflamatórias), o tabagismo, o

trauma ou intervenções cirúrgicas (principalmente as intervenções ortopédicas, neurocirúrgicas ou oncológicas) são fatores de risco conhecidos.^{38,64,65}

A obesidade é também um fator de risco importante uma vez que, em relação a mulheres com peso normal, as mulheres obesas têm duas a três vezes mais risco de TEV.²² Nas mulheres, a gravidez condiciona um aumento da incidência de TEV para 29 por 10000 mulheres/ano. A CH e a terapêutica hormonal da menopausa apresentam-se também como importantes fatores de risco, tornando o TEV um relevante problema de saúde no sexo feminino.^{64,65}

6.3 Tromboembolismo venoso e contraceção hormonal

6.3.1 Contraceção oral combinada – a influência hormonal e as controvérsias

O estrogénio, devido a uma capacidade adaptativa do sexo feminino face ao risco de hemorragia na gravidez, induz mudanças na cascata de coagulação.²² Após se identificar o TEV como um problema resultante do uso de CO, os estrogénios foram apontados como o fator principal.^{18,65} Como o EE tem um efeito pró-coagulante, dado que aumenta a síntese dos fatores de coagulação e de trombina e reduz os inibidores naturais da coagulação, a solução encontrada para diminuir o risco de TEV decorrente da utilização de COC, foi a de reduzir a dose de EE para os valores observados nas formulações atuais.^{6,18,65} A redução das doses de EE resultou numa diminuição do risco, no entanto este não foi eliminado.^{8,20,66,67} Os COC com mais de 50µg de EE estão associados a um risco dez vezes maior de TEV, enquanto que os com menos de 50µg apresentam um risco quatro vezes superior.²⁰

A par da redução da dose de estrogénio, surgiram novos progestativos numa tentativa de diminuir os efeitos secundários metabólicos e androgénicos observados com os mais antigos.^{22,68} No entanto, vários estudos vieram demonstrar um aumento do risco trombótico com os progestativos de terceira geração, quando comparados aos de segunda.^{22,68-70} A

componente progestativa utilizada nos COC foi então também implicada como um fator de risco para o TEV, com particular atenção para os progestativos mais recentes.^{6,18,20}

A globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG, do inglês *sex hormone-binding globulin*) é uma proteína transportadora sintetizada pelo fígado que está envolvida no transporte das hormonas sexuais na circulação, particularmente do estrogénio e da testosterona. É altamente sensível ao estrogénio, sendo que durante a gravidez os seus níveis chegam a ser dez vezes superiores; também o EE induz um aumento, dose dependente, dos níveis de SHBG em qualquer via de administração. Esta proteína parece ter um papel como marcador de potência estrogénica de um contraceptivo e também do risco de TEV inerente à CHC.^{22,67,71} Enquanto o estrogénio induz um aumento dos níveis da SHBG, os progestativos provocam uma diminuição que difere consoante o tipo de progestativo, estando relacionada com as suas propriedades antiestrogénicas. O efeito de um contraceptivo hormonal na SHBG resulta, portanto, do efeito estrogénico do EE e do efeito antiestrogénico do progestativo.⁷¹ Estudos que compararam os níveis de SHBG de progestativos de segunda geração com os de terceira, verificaram níveis mais baixos com progestativos mais androgénicos, como o levonorgestrel.²²

Outro aparente marcador do risco de TEV em mulheres sob CH é o nível de resistência à PCA. A resistência à PCA é o mecanismo responsável pela hipercoagulabilidade observada no Fator V Leiden (FVL). Um aumento da resistência a esta proteína tem sido observado com o uso dos progestativos de terceira geração, comparativamente aos de segunda.^{22,72,73}

Nos anos 90 surgiram os primeiros estudos que atribuíram um maior risco tromboembólico aos progestativos de terceira geração, comparativamente aos de segunda. Estudos como o *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception*, atribuíram um maior risco a COC com gestodeno (odds ratio [OR]: 2,4; IC 95%: 1,4-4,6) ou desogestrel (OR:3,1;IC 95%:1,6-5,9) em comparação aos que utilizavam

levonorgestrel.^{22,69} Jick e col, num estudo caso-controlo, avaliaram o risco de TEV não fatal com o uso de COC que diferiam no tipo de progestativo. Relataram um aumento do risco relativo para a ocorrência de TEV com gestodeno (RR: 1,8; IC 95%: 1,0-3,2) e com desogestrel (RR: 1,9; IC 95%: 1,1-3,2) comparativamente ao levonorgestrel, após ajustamento das variáveis IMC e tabagismo. Neste estudo foi também verificado, mas não considerado estatisticamente significativo, que o aumento do risco dos COC de terceira geração era observado em mulheres cuja utilização do COC era inferior a seis meses, em comparação com uma utilização mais prolongada.^{19,22} O *Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women* também demonstrou um aumento do risco com a utilização de desogestrel e gestodeno (OR 1,5; IC 95%: 1,1-2,1) relativamente aos COC de segunda geração.²²

Na década seguinte, novos estudos epidemiológicos surgiram, reacendendo o debate.²² Lidegaard e col, confirmaram o risco tromboembólico aumentado com maiores doses de EE e com progestativos de terceira geração. Este autor referiu também um risco acrescido ao uso de DRSP e ao acetato de ciproterona, comparativamente ao levonorgestrel. O estudo utilizou a *Danish National Database*, e estudou as prescrições de COC e os diagnósticos subsequentes de TEV nas mulheres dinamarquesas, desde 1995 até 2005, encontrando 2045 casos de TEV associado ao uso de COC. Dos 2045 casos, 61,8% correspondiam a TVP e 26,2% a EP. Foi demonstrado que a redução da dose de EE de 50µg para 30-40µg reduziu o risco de TEV em 17-32%; uma redução de EE de 30-40µg para 20µg diminuiu o risco de TEV em 18% (IC 95%: 7%-27%). Foi atribuído um RR de aproximadamente 2 à utilização dos progestativos de terceira e quarta geração; o RR de TEV associado a COC com desogestrel foi de 1,82 (IC 95%: 1,49-2,22), com gestodeno foi 1,86 (IC 95%: 1,59-2,18), com DRSP 1,64 (IC 95%: 1,27-2,1) e com acetato de ciproterona 1,88 (IC 95%: 1,47-2,42). Como limitações deste estudo, os autores referiram que variáveis de confusão como o IMC e história familiar não foram avaliadas. Devido à metodologia de recolha de dados, não tinham também conseguido verificar

a veracidade dos diagnósticos, admitindo a inclusão de 10% de diagnósticos incertos de TEV. Os autores consideraram ainda importante mencionar que, devido a terem sido considerados como mais seguros aquando da sua introdução, os progestativos de terceira geração foram mais frequentemente prescritos a mulheres com história familiar de TEV e obesidade. No entanto, este facto não foi visto como relevante ou considerado uma limitação do estudo.⁸

Outro estudo que contribuiu para esta questão foi o de van Hylckama Vlieg e col, um estudo caso-controlo que avaliou 1524 casos de TEV entre março de 1999 e setembro de 2004, e que atribuiu à utilização de COC um risco de TEV cinco vezes superior (IC 95%:4,2-5,8), relativamente à não utilização. Demonstram ainda que, em comparação com não utilizadoras, as utilizadoras de COC com levonorgestrel tinham um risco de TEV aproximadamente quatro vezes superior (OR: 3,6; IC 95%:2,9-4,6). Este risco aumentava para 5,6 (IC 95%: 3,7-8,4) se o progestativo utilizado fosse gestodeno, 7,3 (IC 95%: 5,3-10,0) com desogestrel, 6,8 (IC 95%: 4,7-10,0) com acetato de ciproterona, e 6,3 (IC 95%: 2,9-13,7) com DRSP. Quando comparados diretamente ao levonorgestrel, encontrou-se um risco de TEV aumentado nos COC com gestodeno (OR: 1,6; IC 95%:1,0-2,4), desogestrel (OR: 2,0; IC 95%: 1,4-2,8), acetato de ciproterona (OR: 2,0; IC 95%: 1,3-3,0) e DRSP (OR: 1,7; IC 95%:0,7-3,9). Entre utilizadoras de COC de terceira geração, o desogestrel apresentava maior risco de TEV do que o gestodeno (OR: 1,3; IC 95%: 0,8-2,2). Este estudo reforçou ainda a hipótese de que maiores doses de EE estão associadas a um risco de TEV superior. Comparativamente à dosagem de 30µg, os COC com 20µg de EE tinham um risco trombótico de 0,8 (IC 95%:0,5-1,2), enquanto que o risco das preparações com 50µg era de 1,9 (IC 95%:1,1-3,4). No entanto, este estudo não relacionou adequadamente a duração de uso do contraceptivo. A comparação da duração de utilização entre COC com gestodeno ou desogestrel e COC com levonorgestrel teve em conta mulheres com mais de dois anos de utilização dos contraceptivos, enquanto nos casos associados à DRSP e ciproterona, a utilização era relativa a um período inferior a três meses.^{69,73,74}

O primeiro grande estudo prospetivo – o *European Active Surveillance Study* (EURAS), mostrou resultados diferentes. O EURAS pretendia avaliar a segurança de um novo contraceptivo que continha DRSP. Participaram neste estudo 58674 mulheres europeias que estavam a iniciar uma nova contraceção combinada, sendo contactadas de seis em seis meses para avaliar a segurança do contraceptivo. Este seguimento permitiu que fatores de risco para TEV, como o IMC, fossem reconhecidos e tidos em consideração. O estudo não encontrou diferenças no risco de TEV entre utilizadoras de COC com levonorgestrel e aquelas a quem tinha sido prescrito um COC com DRSP, mesmo tendo em conta que muitas das utilizadoras deste progestativo tinham excesso de peso.^{22,70,74,75}

O *Ingenix Study*, um estudo requerido pela *Food and Drug Administration* (FDA), estudou 22429 mulheres que estavam a utilizar pela primeira vez um COC com DRSP e comparou-as a 44858 novas utilizadoras de outros COC, não tendo relatado diferenças no risco de TEV entre elas.⁷⁴

O *International Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives* (INAS-OC), estudou mais de 85000 mulheres, americanas e de seis países europeus (Áustria, Croácia, Alemanha, Itália, Polónia e Suécia), durante dois a seis anos, com o objetivo de comparar os riscos da combinação de DRSP e EE com outros COC muito utilizados na prática clínica. O risco de eventos adversos foi semelhante, tanto nos contraceptivos com DRSP, como naqueles que utilizavam levonorgestrel, com particular atenção ao risco de TEV, que não apresentou alterações significativas.^{22,75}

Heinemann e col, elaboraram um estudo com o objetivo de avaliar se COC com gestodeno possuíam um maior risco de TEV comparativamente a COC com outros progestativos. O estudo foi baseado na hipótese de que o maior risco atribuído aos COC de terceira geração aquando da sua introdução, tinha sido consequência de fatores confusionais e de viés. Concluíram que o

risco de TEV não era superior em utilizadoras de COC com gestodeno (OR: 0,99; IC 95%: 0,68-1,45) quando comparadas a utilizadoras de COC de segunda geração.⁶⁸

A influência da componente progestativa dos COC no risco de TEV permanece controversa, apesar dos estudos prospectivos mais recentes não demonstrarem um aumento do risco com os novos progestativos como a DRSP ou com os de terceira geração. Mesmo que estejam de facto associados a um maior risco, a diferença absoluta entre os riscos é baixa, estimada por alguns autores como quatro a seis casos por 10000 utilizadoras por ano. Os fatores confusionais e de enviesamento podem explicar a diferença entre os resultados dos diferentes estudos. Nos que atribuem maior risco de TEV aos novos contraceptivos verifica-se que variáveis importantes como a história familiar de TEV, a duração de uso do contraceptivo ou a obesidade, podem ter sido deixadas de parte e os diagnósticos de TEV não ter sido corretamente validados.^{18,22,70,74} A duração de uso é uma variável particularmente importante a ter em conta visto que, nos primeiros meses de terapêutica, o risco de TEV é mais elevado. Deixar de parte esta variável pode levar a catalogar erradamente com risco aumentado um contraceptivo recentemente prescrito.^{22,73,74} No estudo MEGA concluiu-se que o risco de TEV foi maior nos primeiros três meses, diminuindo após um ano de utilização.⁷³ Lidegaard e col, relataram uma diminuição do risco de TEV com a duração de utilização dos COC, sendo que no primeiro ano de utilização o risco relativo de TEV era de 4,17 (IC 95%: 3,73-4,66), diminuindo para 2,76 (IC 95%: 2,53-3,02) ao fim de mais de quatro anos de utilização.⁸

6.3.2 Anel vaginal e sistema transdérmico

O anel vaginal e o sistema transdérmico também têm estado sujeitos a controvérsias acerca do seu papel no TEV.²²

Em relação às utilizadoras de COC, as utilizadoras do sistema transdérmico têm uma maior exposição ao EE, apesar de os níveis máximos de EE a que estão sujeitas serem menores; já nas

utilizadoras do anel vaginal, a exposição total e os níveis máximos de EE são sempre menores do que os valores encontrados nos COC.⁷⁶

Tem sido proposto que estes métodos acarretam um maior risco de TEV, comparativamente aos COC de segunda geração.⁶⁷ No entanto, os resultados dos estudos não têm sido concordantes.²²

Jick e col, compararam o risco de TEV não fatal em mulheres a usar o sistema transdérmico com o de mulheres a utilizar COC com 35µg de EE+norgestimato. Comparativamente às utilizadoras de COC, as utilizadoras do transdérmico tinham um risco 0,9 vezes superior (IC 95%: 0,5-1,6). O risco permaneceu igual após ser ajustado consoante a duração de uso do contraceptivo. Concluiu-se que o risco associado ao sistema transdérmico era semelhante ao dos COC.⁷⁷ No ano seguinte, Jick e col, abordaram novamente esta questão, com um novo estudo que analisou 56 mulheres a utilizar os mesmos contraceptivos do estudo anterior. O risco do sistema transdérmico, comparativamente ao dos COC, foi 1,1 vezes superior (IC 95%: 0,6-2,1), voltando a concluir-se que o risco entre ambos os métodos era semelhante.⁷⁸

Cole e col, também compararam o risco do sistema transdérmico com o de COC com norgestimato. Neste estudo foi observado um risco duas vezes superior (IC 95%: 1,3-3,8) com a utilização do transdérmico.⁷⁹ Estes resultados foram, posteriormente, corroborados por Lidegaard e col e pela FDA.²²

Jick e col, voltaram a comparar o risco de TEV não fatal no sistema transdérmico, mas, desta vez, com COC com levonorgestrel. O estudo usou duas bases de dados americanas diferentes. Os resultados do estudo demonstraram um risco duas vezes maior com o sistema transdérmico (IC 95%: 0,9-4,1) numa das bases de dados, enquanto na outra o risco foi de 1,3 (IC 95%: 0,8-2,1). Após estratificarem os resultados consoante a idade da paciente, encontraram um risco maior para mulheres entre os 40-44 anos ([OR: 11,9; IC 95%: 1,3-111,3] e [OR: 3,1; IC 95%: 0,8-12,0]). Quando os dados só incluíram mulheres com menos de 40 anos o risco do sistema

transdémico comparativamente ao dos COC com levonorgestrel foi menor, OR1,4 (IC 95%: 0,6-3,0) e 1,2 (IC 95%: 0,7-2,0). Neste estudo foi também demonstrado uma diminuição do risco, de 3,7 (IC 95%: 0,7-19,5) para 1,6 (IC 95%: 0,7-3,7), com a duração de utilização dos contraceptivos. Concluíram que o risco de TEV em utilizadoras do sistema transdémico não eram significativamente superiores ao dos COC com levonorgestrel em mulheres com menos de 40 anos, não negando um risco aumentado para as com idade superior a 40.⁸⁰

Lidegaard e col, compararam o risco de TEV do anel vaginal ao de COC com levonorgestrel, observando um aumento do risco (RR: 1,9; IC 95%: 1,3-2,7) com a utilização do anel. Este estudo não teve em conta variáveis importantes como história familiar, hábitos tabágicos, IMC ou presença de trombofilias.⁸

Um estudo retrospectivo da FDA concluiu que tanto o sistema transdémico como o anel vaginal acarretavam um risco de TEV significativamente maior em comparação a COC de baixa dosagem (20-35µg de EE). Este estudo avaliou o risco tromboembólico de três novas formulações: COC com DRSP+EE, sistema transdémico com norelgestromina+EE e o anel vaginal com etonogestrel+EE. Em comparação aos COC de baixa dosagem, o sistema transdémico apresentou um RR de 1,55 (IC 95%:1,17-2,07) e o anel um RR de 1,56 (IC 95%:1,02-2,37). O RR da DRSP foi de 1,74 (IC 95%:1,42-2,14).²²

Existem ainda poucos estudos prospetivos a abordar este problema, o que dificulta uma adequada avaliação do risco trombótico inerente a estes contraceptivos.²²

6.3.3 Contraceção hormonal e trombofilias

Vários estudos têm confirmado um aumento do risco de TEV inerente às trombofilias com a utilização de CH. A probabilidade do TEV em mulheres utilizadoras de CHC e com trombofilias é substancialmente maior do que na presença de um só fator de risco. O uso de CHC em mulheres portadoras do FVL constitui um risco particularmente elevado (OR: 15,62; IC 95%: 8,66-28,15).^{20,81,82}

Bergendal e col, relataram um aumento do risco de TEV em mulheres com a mutação FVL a usar CHC, comparativamente a não utilizadoras sem a mutação (OR: 20,6; IC 95%: 8,9-58,0). Em portadoras da mutação do gene da protrombina, o risco de TEV associado à CHC também era elevado (OR: 17,6; IC 95%: 4,4–158). Quando as portadoras FVL utilizavam contraceção progestativa isolada, o risco de TEV era menor que com CHC, aumentando ainda assim cinco vezes (IC 95%: 2,5-13), sendo maior se o método fosse o injetável (OR: 16,7; IC 95%:2,4–714); já com o uso do SIU o risco era de 3,2 (IC 95%:1,2-10,4). Neste estudo, devido ao baixo número de mulheres portadoras da mutação da protrombina a utilizar contraceção progestativa isolada, os resultados para esta população foram tidos como imprecisos (OR: 0,73; IC 95%:0,22–2,23).⁸²

Simioni e col, relataram também um maior risco trombótico em mulheres portadoras da deficiência da antitrombina, da proteína S e da proteína C, utilizadoras de COC (RR: 8,3; 6,4, e 8,2, respetivamente).²⁰

Conard e col, estudaram mulheres com história de trombofilias hereditárias pessoal ou familiar, e não encontraram nenhuma associação entre o uso de CPO e o risco de TEV (OR: 0,8; IC 95%: 0,2-3,9).⁸²

O rastreio de trombofilias não é recomendado para a população em geral uma vez que não mostrou uma boa relação custo-eficácia, muito devido aos elevados custos associados aos testes laboratoriais e à baixa prevalência de trombofilias na população em geral. O rastreio está reservado para mulheres com uma forte história familiar de trombofilias hereditárias, uma vez que tem a vantagem de identificar as que estão em risco e prevenir um evento tromboembólico decorrente do uso de contraceptivos, mulheres com história prévia de TEV e para pacientes que querem começar CHC após um evento adverso durante a gravidez, claramente associado com trombofilias.^{1,37,56,81,83}

6.3.4 Contraceção progestativa

Isoladamente, os progestativos não demonstraram influenciar significativamente os parâmetros de hemostase. Vários estudos abordaram o efeito dos contraceptivos progestativos isolados na coagulação, e concluíram que estes não resultam num aumento significativo do risco, referindo-os como uma terapêutica aceitável para mulheres com risco conhecido de TEV.^{6,23,84}

Lidegaard e col, referiram um RR de 1,4 (IC 95%:0,6-3,4) para utilizadoras do implante subcutâneo comparativamente a não utilizadoras de CH, e de 0,4 (IC 95%: 0,2-1,1) quando comparadas a utilizadoras de COC com levonorgestrel. Este estudo também abordou o risco de TEV com o uso do SIU com levonorgestrel, atribuindo-lhe um RR de 0,6 (IC 95%: 0,4-0,8) quando comparado a não utilizadoras, e de 0,2 (IC 95%: 0,1-0,3) quando comparado a COC com levonorgestrel. Este estudo relatou ainda que o risco de TEV não era alterado com a duração do uso do contraceptivo quando este consistia num progestativo isolado, contrariamente ao que observaram com a CHC.⁷²

Bergendal e col, concluíram que, à exceção do injetável com MPA (OR: 2,2; IC 95%: 1,3-4,0), a restante contraceção progestativa isolada não atribuía um risco superior de TEV (OR: 0,9; IC 95%: 0,7-1,2). Também Van Hylckama Vlieg e col, relataram um maior risco de TEV (OR: 3,0; IC 95%: 1,2-7,5) com a utilização do injetável comparativamente a não utilizadoras de CH. Este autor concluiu ainda que o uso do SIU com levonorgestrel não estava associado com um aumento do risco trombótico (OR: 0,3; IC 95%: 0,1-1,1). Vliet e col também referiram que o SIU não acarretava um maior risco trombótico, depois de observarem que após a sua inserção não se constatava um aumento na resistência à PCA.^{82,85}

Diversos estudos que abordaram o papel da contraceção progestativa isolada oral foram concordantes com a ausência de risco superior com este tipo de contraceção (OR variaram entre 0,6 e 2,6; sem serem estatisticamente significativas). Heinemann e col, relataram um risco de

0,68 (IC 95%:0,28-1,66) com a CPO. Lidegaard e col, atribuíram um risco de 0,59 (IC 95%:0,33-1,03) à contraceção progestativa oral isolada com levonorgestrel ou noretisterona.^{8,82}

Kemmeren e col, demonstraram efeitos favoráveis da terapêutica progestativa isolada nos níveis de PCA e de SHBG. Referiram ainda que, contrariamente à CHC, a progestativa isolada tinha um efeito antitrombótico, mais pronunciado com o levonorgestrel do que com o desogestrel.⁸⁶

6.4 Recomendações

Tabela 3- Resumo das recomendações da OMS, ACOG e CDC para o uso de contraceção no TEV

TEV							
OMS							
	COC	TRANSDÉRMICO	ANEL VAGINAL	CPO	INJECTÁVEL (MPA)	SIU (LNG)	IMPLANTE
História de TEV	4	4	4	2	2	2	2
TEV + terapêutica anticoagulante	4	4	4	2	2	2	2
História familiar de TEV (parentes 1º grau)	2	2	2	1	1	1	1
Cirurgia com imobilização prolongada	4	4	4	2	2	2	2
sem imobilização prolongada	2	2	2	1	1	1	1
Pequena cirurgia sem imobilização	1	1	1	1	1	1	1
Mutações tromboticas conhecidas	4	4	4	2	2	2	2
ACOG							
A CHC não é recomendada para mulheres com história de TEV idiopático, associado a gravidez ou a uso de estrogénio exógeno, a não ser que estejam a fazer terapêutica anticoagulante							
Pelo risco aumentado de TEV, a CHC deve ser utilizada cautelosamente em mulheres obesas com mais de 35 anos							
A CHC em mulheres com história de TEV está contraindicada. Indicada a escolha de um método progestativo isolado							

CDC					
	CHC (COC, TRANSDÉRMICO E ANEL)	CPO	INJECTÁVEL (MPA)	SIU (LNG)	IMPLANTE
História de TEV Com risco para TEV recorrente ²	4	2	2	2	2
Sem risco para TEV recorrente	3	2	2	2	2
TEV + terapêutica anticoagulante Com risco para TEV recorrente	4	2	2	2	2
Sem risco para TEV recorrente	3	2	2	2	2
História familiar de TEV (parentes 1º grau)	2	1	1	1	1
Cirurgia com imobilização prolongada	4	2	2	2	2
sem imobilização prolongada	2	1	1	1	1
Pequena cirurgia sem imobilização	1	1	1	1	1
Mutações trombóticas conhecidas	4	2	2	2	2

² Um ou mais dos seguintes fatores de risco: história de TEV associado ao uso de estrogénio exógeno ou à gravidez, TEV idiopático, trombofilias conhecida, cancro ativo (metastático, em tratamento ou 6 meses após remissão) exceto cancro da pele não-melanoma, história de TEV recorrente

7. Trombose arterial

7.1 Epidemiologia e fatores de risco

O EAM e o AVC são das mais importantes causas de mortalidade e morbidade à escala mundial.⁸⁷ Na Europa, a doença coronária associa-se a uma mortalidade de 1,8 milhões de pessoas anualmente, isto é, um em cada cinco homens e mais de uma em cada cinco mulheres morrem vítimas deste problema. O AVC, com 1,1 milhões de mortes anuais, é a segunda maior causa de morte na Europa.⁵¹

A incidência de ambas as patologias aumenta com a idade. Em mulheres entre os 30 e os 34 anos, a incidência anual de EAM é de 2/1000000, aumentando para 20/1000000 entre os 40 e os 44 anos. O mesmo acontece no AVC, sendo reportado uma incidência anual de 10/1000000 entre os 30 e os 34 anos e de 16/1000000 entre os 40 e os 44 anos.¹¹

Apesar da TA ser rara em mulheres em idade fértil, as suas consequências podem ser muito graves.^{9,11} Estudos têm demonstrado que a população jovem feminina tem maior mortalidade e morbidade a longo prazo do que a população geral, após sofrerem um evento cardiovascular, principalmente se se tratar de um AVC isquémico ou de um EAM.^{88,89}

Os fatores de risco mais significativos para a ocorrência de TA são a dislipidémia, hipertensão, diabetes, obesidade, distúrbios do ritmo cardíaco, história prévia de TA e história familiar, e ainda estilos de vida como o tabagismo, o sedentarismo ou a alimentação pouco saudável e não equilibrada. Estes fatores apresentam um risco cumulativo ao longo do tempo, o que explica que a maioria dos pacientes com um evento cardiovascular tenha mais de 50 anos. No entanto, hábitos que influenciem o risco cardiovascular, a existência de fatores de risco conhecidos e ainda a utilização de CH aumentam a probabilidade de ocorrência deste evento em mulheres jovens.^{6,66,87}

7.3 Trombose arterial e contraceção hormonal

A literatura tem abordado mais o risco de TEV do que o risco de EAM e AVC inerente ao uso de CH.^{9,37} Além da influência da CHC nos fatores de coagulação, este tipo de método parece promover uma diminuição da tolerância à glicose e interferir no metabolismo dos lípidos, fatores de risco conhecidos para a TA.^{6,87}

Apesar de o TEV ser três a quatro vezes mais frequente do que a TA,⁹ esta está associada a consequências mais graves e maior mortalidade, tornando-se um importante problema a ter em consideração na prescrição contraceptiva.^{9,88}

7.4 Enfarte agudo do miocárdio

A doença aterosclerótica é a causa frequente de EAM, e a doença microvascular coronária parece ter um papel importante no EAM feminino.⁹⁰ Embora as doenças cardiovasculares sejam mais frequentes em homens, a mortalidade pós EAM é mais alta para mulheres jovens do que para homens na mesma faixa etária.⁸⁹

O estudo VIRGO, que analisou 2349 mulheres e 1152 homens, com idades compreendidas entre os 18 e os 55 anos, hospitalizados na sequência de um EAM, concluiu que os fatores de risco mais prevalentes eram a dislipidemia (86%), hipertensão (63%), tabagismo (60%), obesidade (49%) e diabetes mellitus (35%). Do grupo estudado, a grande maioria das mulheres (97%) tinha pelo menos um dos cinco fatores identificados.⁹¹

O primeiro estudo que relacionou o uso de CHC com a ocorrência de EAM surgiu em 1963.²⁰

O risco de EAM em mulheres saudáveis utilizadoras de COC é baixo (OR: 1,7; IC 95%: 1,2-2,3) e está relacionado com a dose de EE, sendo maior nos COC com doses superiores ou iguais a 50µg (OR: 2,9; IC 95%: 2,1-4,1).^{1,11,39}

Lidegaard e col, descreveram um RR de EAM entre 1,33 (IC 95%: 0,91-1,94) e 2,28 (IC 95%: 1,34-3,87) para utilizadoras de COC com doses de EE entre 30-40µg, comparativamente a não utilizadoras, não variando significativamente consoante o tipo de progestativo utilizado. O maior risco correspondia à combinação com noretisterona e o menor com norgestimato. COC com desogestrel e 20µg de EE apresentaram um RR de EAM de 1,55 (IC 95%: 1,13-2,13). Quando foram estudadas utilizadoras de COC com DRSP e 20µg de EE, não existiam casos de EAM. Neste estudo o risco de EAM não se encontrava aumentado em mulheres que já tenham utilizado COC no passado (RR: 0,99; IC 95%: 0,86-1,13), sendo o seu risco semelhante a mulheres que nunca tenham utilizado terapêutica contraceptiva hormonal.^{9,11}

Num estudo prospetivo sueco, que acompanhou 48321 mulheres durante 11 anos, concluiu-se que não existia um risco aumentado de EAM em mulheres utilizadoras (RR: 0,7; IC 95%: 0,4-1,4) ou antigas utilizadoras de COC (RR: 1,0; IC 95%: 0,7-1,4). A maioria das mulheres (81,7%) neste estudo utilizavam COC de segunda ou terceira geração, com baixas doses de EE (<50µg). A duração de uso do contraceptivo, neste estudo, não influenciou o risco de EAM: mulheres que utilizavam o COC há menos de cinco anos tinham um RR de EAM de 0,9 (IC 95%: 0,6-1,4) e aquelas com 10-14 anos de uso tinham um RR de 1,1 (IC 95%: 0,7-1,9).^{39,92}

No estudo caso-controlo MICA (*Myocardial Infarction Causality*), o risco de EAM foi de 1,40 (IC 95%: 0,78-2,52) para todas as utilizadoras de COC, mais especificamente 1,10 (IC 95%: 0,52-2,30) para os COC de segunda geração e de 1,78 (IC 95%: 0,66-4,83) para os de terceira.³⁹

Tanis e col, descreveram um RR de EAM de 2,0 (IC 95%: 1,5-2,8) associado à toma de COC. O risco era maior se se tratasse de um COC de segunda geração (OR: 2,7; IC 95%: 1,6-4,3) mas não de terceira (OR: 1,3; IC 95%: 0,8-2,3). As mutações protrombóticas foram mencionadas neste estudo como um fator de risco para EAM, sendo que mulheres com este tipo de mutações tinham um risco 70% superior de ter um EAM do que aquelas sem estas mutações.

No entanto, concluíram que o uso de COC não influenciava o risco de EAM das portadoras (OR: 1,9; IC 95%: 0,6-5,5) comparativamente a utilizadoras sem mutação (OR: 2,1; IC 95%: 1,5-3,0).^{20,37,39}

A existência de fatores de risco cardiovasculares condiciona um aumento do risco de EAM em utilizadoras de CHC.^{1,6} Vários estudos têm demonstrado um aumento do risco de EAM relacionado com o uso de COC em mulheres fumadoras ou hipertensas.²⁰ Um estudo caso-controlo conduzido pela OMS, demonstrou um risco relativo de 1,10 (IC 95%: 0,12-9,69) para a ocorrência de EAM com a utilização de COC, em mulheres normotensas e não fumadoras; no entanto este risco aumentava substancialmente se as utilizadoras de COC fossem hipertensas (OR: 16,4; IC 95%: 3,08-87,7), fumadoras normotensas (OR: 26,6; IC 95%:7,00–101) e fumadoras hipertensas (OR: 71,4; IC 95%:16,5–309).³⁹ Num estudo de coorte com 17032 mulheres, com seguimento ao longo de 26 anos, Mant e col, descreveram uma associação significativa entre a utilização de COC em mulheres fumadoras e a ocorrência de EAM, quer como terapêutica atual, com um RR de 4,9 (IC 95%: 1,2-23,6), quer como terapêutica no passado, RR 4,0 (IC 95%: 1,3-16,2). Curtis e col, numa revisão sistemática, referiram que o risco de EAM em mulheres hipertensas que utilizavam COC era significativamente maior comparado a mulheres normotensas, com OR a variar entre 6 e 68.²⁰

Existem poucos estudos a abordar a CHC não oral e o risco de EAM.¹¹ No estudo de Lidegaard e col, o número de mulheres vítimas de EAM enquanto utilizaram anel vaginal ou sistema transdérmico foi demasiado baixo para providenciarem resultados estatísticos confiáveis (zero casos de EAM com sistema transdérmico e apenas três com anel vaginal).⁹ Cole e col, compararam o risco de EAM entre utilizadoras do sistema transdérmico e utilizadoras de COC com norgestimato e não relataram diferenças no risco (RR: 1,2; IC 95%: 0,3-4,7). Um estudo da FDA não demonstrou diferenças no risco de EAM entre utilizadoras de CHC não oral e

utilizadoras de COC com levonorgestrel.¹¹ Sidney e col, também não relataram um aumento do risco de EAM relacionado com o uso do sistema transdérmico e do anel vaginal.¹⁰

Os contraceptivos que utilizam apenas a componente progestativa não parecem influenciar o risco de EAM. No estudo de Lidegaard e col, o SIU (RR: 1,02; IC 95%: 0,71-1,46) e o implante subcutâneo (RR: 2,14; IC 95%:0,69-6,65) não demonstraram um maior risco de EAM. No entanto, alertaram para o facto de poucas mulheres terem tido EAM com CH progestativa, como é o exemplo do implante subcutâneo (três casos), podendo os resultados não ser representativos. Uma metanálise que abordou esta questão, concluiu que a CH progestativa isolada não se associava a um aumento do risco de EAM (OR 1,07; 0,62-1,84).^{2,9,11,87} Existem, no entanto, evidências de uma influência da CH progestativa, particularmente do injetável, no perfil lipídico. Num estudo que comparou 50 mulheres a utilizar o injetável com 120 a utilizar o dispositivo intrauterino com cobre, observaram-se reduções dos níveis de HDL e aumento dos níveis de LDL nas primeiras. Também o implante foi associado a diminuição dos níveis de HDL e LDL e aumento dos triglicéridos. O SIU com levonorgestrel demonstrou um melhor impacto no perfil lipídico, comparativamente aos outros dois métodos citados, tendo-se relatado um aumento dos níveis de HDL.¹⁴

7.5 Acidente vascular cerebral

Segundo a OMS, o AVC caracteriza-se por um desenvolvimento súbito de disfunção cerebral focal ou global, sem outra causa aparente que não a vascular, com sintomas a perdurar por 24 horas ou mais, podendo levar à morte.⁹³

Os AVCs são na sua maioria isquémicos (87%), sendo os restantes hemorrágicos.⁷ A causa do AVC isquémico é, na maioria dos casos, uma lesão aterosclerótica ou embolismo arterial, resultante de um trombo que se formou à distância, devido a, por exemplo, lesões cardíacas ou

distúrbios do ritmo, mas que se alojou na vasculatura cerebral.^{87,93} O AVC hemorrágico tem com causa principal a hipertensão arterial, podendo mais raramente, ser causado por distúrbios da coagulação, malformações da vasculatura cerebral, consumo excessivo de álcool e níveis demasiado baixos de colesterol.⁹³

Na população jovem (<45 anos) e saudável, o AVC é um problema raro (menos de 10/100,000 pessoas/ano), tornando-se mais frequente com o envelhecimento.^{12,94} No entanto, estudos recentes têm sugerido que a prevalência do AVC nos adultos jovens (entre a adolescência e os 50 anos) tem vindo a aumentar.⁹⁵ Apesar de mais frequente em homens, antes dos 30 anos o AVC ocorre com mais frequência no sexo feminino (incidência anual de 3,56 por 100000, em mulheres em idade fértil),^{12,95,96} o que pode ser parcialmente explicado por alterações hormonais, como a gravidez e a utilização de contraceção hormonal.^{12,94}

Em 1968 foram publicados os primeiros estudos que associaram a ocorrência de AVC isquémico com a toma de COC.²⁰ Mulheres utilizadoras de COC apresentam pelo menos duas vezes mais risco de sofrerem um AVC isquémico em comparação a não utilizadoras.^{12,94} Este risco é influenciado ainda pela existência de fatores de risco cardiovasculares.^{28,94,97} Se a mulher for hipertensa, obesa, fumadora, tiver mais de 35 anos ou uma história de cefaleias do tipo enxaqueca, este risco aumenta.⁹⁴ Um estudo caso-controlo descreveu um risco de AVC 4,4 vezes maior para mulheres fumadoras (IC 95%: 2,7-4,3), 7,6 vezes maior para hipertensas (IC 95%: 3,5-16,3), 10,8 vezes maior se sofressem de dislipidémias (IC 95%: 2,3-49,9), 5,3 vezes maior se fossem diabéticas (IC 95%: 0,7-42,6) e 4,6 vezes maior se fossem obesas (IC 95%: 2,4-8,9).²⁸ Ainda, segundo Slooter e col, um estado protrombótico como o associado a portadoras da mutação do FVL ou da mutação C677T da Metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), confere um maior risco de AVC isquémico que é aumentado pelo uso de COC. O risco de AVC em utilizadoras de COC com FVL era 11,2 vezes maior (IC 95%:4,3-29,0) comparativamente a mulheres não utilizadoras e sem mutação. As portadoras da MTHFR

C677T apresentavam um risco 5,4 vezes superior (IC 95%:2,4-12,0).^{20,28,97} Quanto ao AVC hemorrágico, não parece existir uma influência significativa do uso de COC.^{1,12,20}

O risco de AVC isquêmico relaciona-se com a dose de EE, sendo significativamente maior com dosagens acima de 50µg (OR: 3,28; IC 95%: 2,49-4,32).^{6,94} As utilizadoras de COC de primeira geração são as que têm um maior risco de AVC isquêmico (OR: 2,6; IC 95%: 2,0–3,4), comparativamente às que utilizam COC de segunda (OR: 1,9; IC 95%: 1,6–2,2) ou terceira geração (OR: 1,9; IC 95%: 1,7– 2,1).¹² COC com doses de 20µg de EE (OR: 1,56; IC 95%: 1,36-1,79), 30-40µg (OR 1,75; IC 95%: 1,61-1,89) ou menores que 50µg (OR 1,97; IC 95%: 1,61-2,41), apresentam riscos de AVC semelhantes.⁹⁴

O aumento do risco de AVC isquêmico existe independentemente do tipo de progestativo usado nos COC. Em combinação com doses baixas de EE, todos os progestativos apresentaram risco de AVC. Para progestativos de primeira geração o risco foi de 1,63 (IC 95%: 0,97-2,75), para os de segunda 2,17 (IC 95%: 1,59-2,97) e para os de terceira 2,01 (IC 95%: 1,46-2,76).⁹⁴

Lidegaard e col, demonstraram um RR entre 1,40 (IC 95%: 0,97-2,03) e 2,20 (IC 95%: 1,79-2,69) para utilizadoras de COC com doses de 30-40µg de EE, comparativamente a não utilizadoras, correspondendo o maior risco ao desogestrel e o menor ao acetato de ciproterona. Para as que utilizavam COC com 20µg de EE, encontraram um risco entre 0,88 (IC 95%: 0,22-3,53) com a DRSP e 1,53 (IC 95%: 1,26-1,87) com o desogestrel. Tal como aconteceu no EAM, mulheres que no passado tenham usado COC apresentaram um risco de AVC semelhante a mulheres que nunca utilizaram CH (RR:1,04; IC 95%:0,95-1,15). De acordo com Gronich e col, COC com DRSP e 30µg de EE têm o mesmo risco de AVC que COC de segunda e terceira geração que utilizam a mesma dose de EE, dados concordantes com os deste estudo.⁹

Resultados de um estudo da OMS apresentaram um risco aumentado de AVC isquêmico em utilizadoras de COC de segunda geração, mas não nas que utilizavam COC de terceira geração.

Quanto ao AVC hemorrágico, não foram encontradas diferenças significativas entre ambos os COC.²⁰ Poulter e col, num outro estudo da OMS, relataram um risco de AVC isquémico 2,7 vezes maior (IC 95%:1,8-4,1) nas utilizadoras de COC de segunda geração e 1,8 vezes maior (IC 95%: 0,6-5,2) nas utilizadoras dos de terceira, quando comparadas a não utilizadoras. Em mulheres que tinham avaliado a pressão arterial previamente à prescrição do contraceptivo, o risco era reduzido para 2,0 (IC 95%: 1,1-3,6) e 1,6 (IC 95%: 0,4-6,6), respetivamente.⁹ Já Heinemann e col, num estudo caso controlo, demonstraram que utilizadoras de COC de segunda geração, com levonorgestrel ou norgestimato, possuíam 2,7 vezes (IC 95%:1,5-4,6) mais risco de AVC quando comparadas a não utilizadoras, sendo o risco maior para as que utilizavam COC de terceira geração, que tinha 3,4 vezes mais risco (IC 95%:1,9-6,4).⁹ O Sistema Nacional de Saúde Francês publicou um estudo de coorte, com quatro milhões de mulheres entre os 15 e os 49 anos de idade, utilizadoras de COC, que não demonstrou diferenças entre o risco de AVC dos COC de segunda e de terceira geração.¹²

No que diz respeito ao anel vaginal e ao sistema transdérmico, estes métodos não parecem ser mais seguros que os COC.¹² De acordo com Lidegaard e col, o anel vaginal tem um RR de AVC isquémico de 2,49 (IC 95%: 1,41-4,41) e o sistema transdérmico de 3,15 (IC 95%: 0,79-12,60).⁹ Um outro estudo, que comparou o sistema transdérmico com um COC, ambos com norgestimato, não relatou diferenças entre ambos.¹²

O uso de contraceptivos progestativos isolados parece funcionar como escolha contraceptiva alternativa para as mulheres em risco de AVC, apesar de poucos estudos terem abordado esta questão.^{2,12,94} Em seis estudos caso-controlo, não foi relatado um aumento do risco de AVC com a utilização de contraceção progestativa oral (RR: 0,96; IC 95%: 0,70–1,31).¹² O estudo de Lidegaard e col, confirmou estes dados, concluindo que o risco de AVC com o dispositivo intrauterino com levonorgestrel (RR: 0,73; IC 95%: 0,54-0,98) e o implante subcutâneo (RR: 0,88; IC 95%: 0,28-2,72) não era significativamente aumentado.⁹

Ao contrário do que acontece no TEV, o risco de complicações arteriais não é influenciado pela duração de uso da CHC. A utilização de COC com 30-40µg de EE confere um RR ao fim de um ano, comparativamente a não utilizadoras, de 1,90 (IC 95%: 1,64-2,20) e após quatro anos de 1,93 (IC 95%: 1,65-2,26).^{9,66}

7.5.1 Acidente vascular cerebral e enxaquecas

A enxaqueca é um tipo de cefaleia muito prevalente em mulheres em idade fértil.^{12,98} É uma cefaleia moderada a grave, maioritariamente unilateral, que se acompanha muitas vezes de náuseas, fotofobia, fonofobia e osmofobia.^{99,100} Constitui também um fator de risco independente para a ocorrência de AVC isquémico.^{12,97}

Existem cefaleias do tipo enxaqueca associadas às flutuações hormonais, com especial vulnerabilidade durante o intervalo de pausa da CHC, denominadas de cefaleias induzidas por hormonas exógenas ou cefaleias da privação de estrogénio. A progesterona e os progestativos não têm um papel importante na fisiopatologia da enxaqueca. Foi demonstrado por Somerville que era a prevenção da privação de estrogénio nas fases tardias do ciclo menstrual que prevenia a ocorrência de enxaquecas.⁹⁹

Cerca de um terço das pessoas que sofrem de enxaquecas apresentam a fase de aura. Esta fase precede a enxaqueca e caracteriza-se por sintomas neurológicos como escotomas, parestesias ou afasia transitória.^{98,99} O risco de AVC aumenta se existir uma história de enxaquecas, nomeadamente as que são acompanhadas por aura. Uma enxaqueca com aura tem um risco de AVC duas vezes maior do que as que não apresentam esta fase e, se a mulher for fumadora, este risco é acrescido.^{6,14,99}

Schurks e col, numa metanálise que incluiu nove estudos que abordavam a associação da enxaqueca e do AVC, relataram um RR de AVC isquémico de 1,73 (IC 95%: 1,31–2,29); este risco aumentava para 2,16 (IC 95%: 1,53–3,03) se a enxaqueca se acompanhasse de aura, para

9 (IC 95%: 4,22–19,33) se se tratassem de fumadores, 7 (IC 95%: 1,51-32,68) se fossem mulheres a utilizar COC e, no caso de mulheres fumadoras, com enxaquecas com aura e a utilizar COC o RR de AVC isquémico era de 10 (IC 95%: 1,4-73,7).¹²

O efeito sinérgico do uso de CHC e da enxaqueca sem aura é responsável por um aumento do risco de AVC isquémico (OR: 1,8; IC 95%: 1,1-2,9), ainda assim menor do que o associado à enxaqueca com aura (OR: 6,1; IC 95%: 3,1-12,1), sendo semelhante ao da enxaqueca sem aura em mulheres não utilizadoras de CHC (OR: 2,2; IC 95%: 1,9-2,7).⁹⁸

As enxaquecas com aura representam uma contraindicação absoluta ao uso de CHC.^{6,14,99} Se, no entanto, as enxaquecas não se acompanharem de sintomas neurológicos, não existirem hábitos tabágicos nem outros fatores de risco, a CHC pode ser prescrita, ainda que cautelosamente.^{6,14,24}

A utilização de contraceção progestativa isolada é segura em mulheres com enxaquecas, tanto nas que têm aura como nas sem aura com fatores de risco adicionais. Este tipo de contraceção parece ter ainda um papel relevante nas enxaquecas por privação de estrogénio, uma vez que é um método com administração hormonal contínua sem período de privação e que, por isso, consegue manter níveis estáveis de estrogénios circulantes. Num estudo com 13944 mulheres norueguesas, o uso de CHC foi associado à ocorrência de cefaleias, mas a CH progestativa não estava associada a enxaquecas (OR: 1,3; IC 95%: 0,9-1,8). Nappi e col, compararam o efeito da CPO com desogestrel 75µg na enxaqueca com aura, relatou uma diminuição dos episódios de enxaqueca e da duração da aura, logo após três meses de observação. Outro estudo comparou o efeito deste contracetivo na enxaqueca. Este incluiu mulheres com enxaquecas, com e sem aura, e avaliou os episódios de enxaqueca, escala de dor e utilização de analgésicos para controlo da dor, relatando melhorias em todos os parâmetros.⁹⁹

7.6 Recomendações

Tabela 4 - Resumo das recomendações da OMS, ACOG e CDC para o uso de contraceção na TA

TROMBOSE ARTERIAL							
OMS							
	COC	TRANSDÉRMICO	ANEL VAGINAL	CPO	INJECTÁVEL (MPA)	SIU (LNG)	IMPLANTE
Múltiplos fatores de risco cardiovasculares ³	3/4	3/4	3/4	2	3	2	2
História de doença cardíaca isquêmica	4	4	4	2/3	3	2/3	2/3
História de AVC	4	4	4	2/3	3	2	2/3
Dislipidemia sem outros fatores de risco	2	2	2	2	2	2	2
Cefaleias não-enxaqueca	1/2	1/2	1/2	1	1	1	1
Enxaqueca Sem aura <35 anos	2/3	2/3	2/3	1/2	2	2	2
≥35 anos	3/4	3/4	3/4	1/2	2	2	2
Com aura, qualquer idade	4	4	4	2/3	2/3	2/3	2/3
Obesidade IMC ≥30kg/m ²	2	2	2	1	1	1	1
Fumadoras <35 anos	2	2	2	1	1	1	1

³ Idade avançada, diabetes, hipertensão, dislipidémias, tabaco

≥35 anos	3/4	3/4	3/4	1	1	1	1
ACOG							
Para mulheres com doença coronária ou cerebrovascular a contraceção progestativa isolada é a mais apropriada. A CHC está contraindicada nestes casos.							
A maioria das mulheres com dislipidémia controlada podem usar CHC ($\leq 35\mu\text{g}$). Se LDL $>160\text{mg/dl}$, triglicéridos $>250\text{mg/dl}$ ou múltiplos fatores de risco para doença coronária, devem-se considerar alternativas à CHC							
O uso de CHC pode ser considerado em mulheres com enxaquecas sem sintomas neurológicos focais, não fumadoras e com menos de 35 anos. Apesar de os eventos cerebrovasculares serem raros em mulheres com enxaquecas, o seu impacto é muito devastador e, por isso, deve-se considerar contraceção progestativa isolada, intra-uterina ou de barreira							
Mulheres fumadoras ou obesas com mais de 35 anos devem preferir contraceção progestativa isolada. A CHC está contraindicada.							
CDC							
	CHC (COC, TRANSDÉRMICO E ANEL)	CPO	INJECTÁVEL (MPA)	SIU (LNG)	IMPLANTE		
Múltiplos fatores de risco cardiovasculares	3/4	2	3	2	2		
História de doença cardíaca isquémica	4	2/3	3	2/3	2/3		
História de AVC	4	2/3	3	2	2/3		
Cefaleias Não-Enxaqueca	1	1	1	1	1		
Enxaqueca Sem aura	2	1	1	1	1		
Com aura	4	1	1	1	1		
Obesidade IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$	2	1	1	1	1		
Fumadoras <35 anos	2	1	1	1	1		
≥35 anos	3/4	1	1	1	1		

8. Discussão e Conclusão

O surgimento da CH permitiu à mulher um passo revolucionário na sua emancipação. A sua utilização conduziu a uma melhoria da qualidade de vida, não só pelos seus inúmeros benefícios, mas também porque deu à mulher autonomia e controlo na realização do planeamento familiar.

No entanto, ao longo da história da CH, esta tem sido alvo de controvérsia, pondo em risco a confiança neste método. A nível histórico, estão descritos fenómenos denominados pela literatura como “*Pill scares*” que, fruto da amplificação do risco pelos *media* e da desinformação feminina, acabam por ter um impacto negativo na qualidade de vida secundário ao abandono da contraceção.^{66,68,70,74}

O efeito da CH é reconhecido no sistema cardiovascular. Os componentes utilizados influenciam vários fatores relacionados com os eventos cardiovasculares, como o perfil lipídico ou a cascata da coagulação. No sentido de minimizar os efeitos decorrentes da CH, tem existido uma contínua modificação dos componentes. As doses elevadas ($\geq 50\mu\text{g}$) de EE foram associadas a um aumento do risco cardiovascular, mas as atualmente comercializadas são consideradas de baixo risco em mulheres saudáveis.^{2,5,11,12}

A hipertensão é um dos mais importantes fatores de risco cardiovasculares e é duas a três vezes mais frequente em utilizadoras de COC. Vários estudos têm documentado um aumento da pressão arterial, de até 8mmHg, decorrente do uso de CHC, causado principalmente pelo efeito da componente estrogénica no SRAA, independente da via de administração e da dose.^{6,7,39,52,58}

Enquanto a maioria dos progestativos parece não atenuar o efeito do EE, a DRSP apresenta-se como a exceção. Embora tenha sido mais estudada num contexto pós-menopausa, este progestativo parece ser uma opção segura em utilizadoras de CHC, particularmente nas hipertensas.^{6,52,60} Em mulheres sem fatores de risco, o aumento da pressão arterial induzido pela CHC não tem repercussões relevantes, no entanto, em mulheres hipertensas a OMS considera

que os riscos da CHC superam os benefícios. A cessação da CHC demonstrou reduzir os valores de pressão arterial, sendo por isso uma intervenção de primeira linha em mulheres hipertensas.^{6,23,58} Com base na limitada literatura existente, a CH progestativa não revela um impacto significativo no aumento da pressão arterial.^{6,7,14,62} Contudo, são necessários mais estudos que validem o seu uso como terapêutica preferencial em mulheres hipertensas.

A avaliação da pressão arterial tem um papel relevante na prescrição de um contraceptivo, uma vez que as evidências surgem no sentido de que mulheres a quem não foi avaliada a pressão arterial na prescrição de um COC, têm maior risco de AVC e de EAM. Esta avaliação é um dos únicos parâmetros recomendados pela OMS antes da instituição de um método contraceptivo.^{23,56,62,63}

Em mulheres saudáveis o TEV é pouco frequente. As trombofilias, a obesidade, o tabagismo e intervenções cirúrgicas são fatores de risco para esta patologia, assim como condições fisiológicas de que são exemplo a gravidez e o puerpério.^{22,38,64,66}

Através do seu efeito na coagulação, a CHC altera os fatores coagulantes e anticoagulantes, conduzindo a um aumento da incidência de TEV, mesmo que para valores inferiores aos da gravidez e puerpério. O efeito da dosagem da componente estrogénica no risco trombótico é incontestável e consistentemente documentado. Mesmo contraceptivos com doses inferiores a 50µg de EE apresentam um risco de TEV quatro vezes superior. Já os estudos que abordam o efeito da componente progestativa são contraditórios. Comparativamente aos de segunda geração, os progestativos de terceira geração têm sido constantemente associados a um aumento do risco de TEV, duas a quatro vezes maior. No entanto, estudos prospetivos mais recentes não confirmam este aumento.^{20,22,65,66} Fatores confusionais e viés, como o IMC, a idade, história familiar e duração de uso do contraceptivo, negligenciados em estudos mais antigos, podem ter contribuído para a discrepância observada nos diferentes estudos. Outra questão prende-se com o facto de, aquando da sua introdução, os progestativos de terceira geração terem sido

considerados mais seguros e, sendo por isso utilizados em mulheres com maior risco cardiovascular, resultando numa sobreavaliação do risco. Além disto, o facto de estarem disponíveis meios diagnósticos menos invasivos e de maior qualidade contribuiu para um diagnóstico mais eficaz de eventos trombóticos, o que pode explicar a maior incidência observada.^{18,22,74,76} Esta controvérsia estende-se até à CHC não oral, no entanto, são menos os estudos a abordar o risco destes métodos para que conclusões válidas possam ser tiradas.²²

O risco de TEV é maior no primeiro ano, diminuindo com a utilização do COC. É superior em mulheres com fatores de risco, particularmente na presença de trombofilias. No entanto, o rastreio de trombofilias não é recomendado por rotina, devendo o risco ser individualmente avaliado.^{20,37,56,81-83}

Os estudos que abordaram o risco trombótico da CH progestativa não demonstram um risco acrescido, com a exceção do injetável com MPA.^{6,23,73,82,84}

A TA associada à CH tem sido menos estudada que o TEV. Apesar do EAM e do AVC serem duas importantes causas de mortalidade a nível mundial, a sua incidência na mulher em idade fértil é baixa.^{9,11,37} O risco de EAM subjacente à utilização de CHC é dependente da dose de EE, sendo menor com CHC de baixa dosagem. Em mulheres saudáveis e sem fatores de risco, a CHC não confere um aumento significativo do risco.^{1,11,39} No entanto, a existência de fatores de risco cardiovasculares, como o tabagismo ou a hipertensão, condiciona um aumento deste risco.^{1,6} Apesar de mulheres portadoras de mutações trombóticas terem maior probabilidade de sofrer um EAM, um estudo demonstrou que a utilização de COC não provoca um aumento da incidência desta patologia nesta população.^{20,37,39} Ao contrário do TEV, o tipo de progestativo utilizado ou a duração de uso não parecem influenciar o risco de EAM. A CHC não oral não demonstrou exercer efeitos a nível do aumento do risco de EAM, comparativamente aos COC, no entanto a literatura a abordar estes métodos é reduzida.^{9,11} Quanto à contraceção progestativa isolada, esta parece não influenciar o risco de EAM, tendo-se apenas relatado uma influência

do injetável no perfil lipídico.^{2,9,14,87} O risco de AVC isquémico relaciona-se também com maiores doses de EE e o tipo de progestativo utilizado não demonstrou exercer um papel significativo. Assim como no EAM, a existência de fatores de risco cardiovasculares, como a hipertensão, obesidade, idade, tabagismo e particularmente a enxaqueca, condiciona um aumento do risco. A duração de uso do contraceptivo também não influenciou o risco de AVC.^{6,28,94,97} Ao contrário do EAM, um estudo demonstrou que a utilização de COC em mulheres com mutações protrombóticas conferia um aumento do risco de AVC.^{20,28,97} A CHC não oral não demonstrou um maior perfil de segurança relativamente aos COC, no entanto, também nesta patologia, são poucos os estudos a abordar esta questão.^{9,12} Novamente, apesar da literatura reduzida, a CH progestativa não parece influenciar o risco de AVC.^{2,12,94} As enxaquecas, por serem frequentes nas mulheres em idade fértil, e serem um fator de risco independente para a ocorrência de AVC, merecem especial atenção. A utilização de CHC aumenta o risco de AVC nas mulheres com enxaquecas, particularmente nas associadas a aura. A contraceção progestativa isolada é segura nas mulheres com enxaquecas, uma vez que não demonstrou influenciar o risco de AVC. Além disso apresentou ainda efeitos benéficos, como a diminuição dos episódios de enxaqueca, da dor associada e da duração da aura.^{6,12,14,97-99}

De forma a contribuir para a melhor escolha contraceptiva, é importante que o médico tenha em conta o historial clínico e familiar da doente, para uma melhor avaliação do risco cardiovascular. A monitorização da pressão arterial não deve ser desvalorizada e fatores modificáveis como a obesidade e o tabagismo devem ser avaliados dado o seu impacto adverso, particularmente em mulheres com mais de 35 anos.

Em conclusão, apesar dos efeitos da CHC no risco cardiovascular, em mulheres saudáveis e sem fatores de risco os vários benefícios desta terapêutica superam os riscos. Em mulheres com risco cardiovascular a contraceção progestativa isolada apresenta-se mais segura, no entanto, comparativamente à CHC, são ainda poucos os estudos a abordar estes métodos. Apesar do

aumento da incidência de eventos cardiovasculares ser o maior e mais assustador efeito adverso da CH, este tem de ser avaliado no contexto do baixo risco cardiovascular da mulher em idade fértil e também dos riscos e benefícios dos restantes métodos disponíveis.

Referências bibliográficas

1. Wiegratz I, Thaler CJ. Hormonale Kontrazeption – What Kind, When, and for Whom? *Deutsches Ärzteblatt International*. 2011;108(28–29):495–506.
2. Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: Relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Annals of Epidemiology*. 2015;25(3):193–200.
3. Roos-Hesselink JW, Cornette J, Sliwa K, Pieper PG, Veldtman GR, Johnson MR. Contraception and cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2015.
4. Águas F, Bombas T, Pereira D. Evaluation on portuguese women contraceptive practice Avaliação das práticas contraceptivas das mulheres em Portugal. 2016;10(3):184–192.
5. Samson ME, Adams SA, Merchant AT, Maxwell WD, Zhang J, Bennett CL, Hebert JR. Cardiovascular disease incidence among females in South Carolina by type of oral contraceptives, 2000-2013: a retrospective cohort study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016.
6. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Clinical Update Hormonal Contraception and Cardiovascular System. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011;95(4):81–88.
7. Harvey RE, Coffman KE, Miller VM. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Womens Health*. 2015;11(2):239–257.
8. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *British Medical Journal*. 2009:1–8.
9. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction With Hormonal Contraception. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2012;67(10):640–641.

10. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, Sorel M, Quesenberry CP, Cooper WO. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2013;87(1):93–100.
11. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: An epidemiological update. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;27(1):35–45.
12. Gompel A, Plu-Bureau G. Are we overestimating the stroke risk related to contraceptive pills? *Current opinion in neurology*. 2014;27(1):29–34.
13. World Health Organization. *Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015*. Geneva, World Health Organization; 2016.; 2016.
14. Bonnema RA, McNamara MC, Spencer AL. Contraception choices in women with underlying medical conditions. *American Family Physician*. 2010.
15. Oliveira CF. *Manual de Ginecologia*.; 2009.
16. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa da Contracepção, Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. CONSENSO SOBRE CONTRACEPÇÃO. 2011.
17. Speroff L, Glass RH, Kase NG, Williams L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th ed.; 1999.
18. Sitruk-Ware R. Hormonal contraception and thrombosis. *Fertility and Sterility*. 2016.
19. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009.
20. Zakharova MY, Meyer RM, Brandy KR, Datta YH, Joseph MS, Schreiner PJ, Rao GH, Divani AA. Risk factors for heart attack, stroke, and venous thrombosis associated with

- hormonal contraceptive use. 2011;17(4):323–331.
21. Rapkin AJ, Winer SA. Drospirenone: a novel progestin. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2007;8(7):989–999.
 22. Han L, Jensen JT. Does the Progestogen Used in Combined Hormonal Contraception Affect Venous Thrombosis Risk? *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2015;42(4):683–698.
 23. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2015.
 24. American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical condition. 2013.
 25. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, Simmons KB, Pagano HP, Jamieson DJ, Whiteman MK. *U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016.*; 2016.
 26. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th ed. 2016
 27. Pocock G, Richards CD. *Human Physiology: The Basis of Medicine*. 3rd ed.; 2006.
 28. Davis PH. Use of oral contraceptives and postmenopausal hormone replacement: Evidence on risk of stroke. *Current Treatment Options in Neurology*. 2008;10(6):468–474.
 29. Ellmann S, Sticht H, Thiel F, Beckmann MW, Strick R, Strissel PL. Estrogen and progesterone receptors: From molecular structures to clinical targets. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009;66(15):2405–2426.
 30. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2015;94:8–16.
 31. Dos Santos RL, Da Silva FB, Ribeiro RF, Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2014;18(2):89–103.
 32. Wierman ME, Kohrt WM. Vascular and metabolic effects of sex steroids: new insights

- into clinical trials. *Reprod Sci.* 2007;14(4):300–314.
33. Thomas P, Pang Y. Protective actions of progesterone in the cardiovascular system: Potential role of membrane progesterone receptors (mPRs) in mediating rapid effects. *Steroids.* 2013;78(6):583–588.
 34. Pang Y, Dong J, Thomas P, Ahmed I, Rohe H, Twist K, Craven R, Barbagallo M, Dominguez L, Licata G, Shan J, Bing L, Karpinski E, Pang P, Resnick L, et al. Progesterone increases nitric oxide synthesis in human vascular endothelial cells through activation of membrane progesterone receptor- α . *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism.* 2015;308(10):E899-911.
 35. Westhoff CL, Eisenberger A, Tang R, Cremers S, Grossman L V., Pike MC. Clotting factor changes during the first cycle of oral contraceptive use. *Contraception.* 2016.
 36. Machado A, Lima J. Trombofilias e Contraceção. *Acta Obstetricia e Ginecologia Portugal.* 2008;2(2):84–95.
 37. Blickstein D, Blickstein I. Oral contraception and thrombophilia. *Current opinion in obstetrics & gynecology.* 2007;19(4):370–376.
 38. Riva N, Donadini MP, Ageno W. Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: Similarities with atherothrombosis and the role of inflammation. *Thrombosis and Haemostasis.* 2015.
 39. Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maitre S, Conard J, Fredenrich A, Gompel A, Lamiche-Lorenzini FF, Moreau C, Plu-Bureau GG, Vambergue A, Vergès B, Kerlan VV, Christin-Maître S, et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: Guidelines of the French Society of Endocrinology. *Annales d'Endocrinologie.* 2012;73(5):469–487.
 40. Barton M. Cholesterol and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology.* 2013;24(3):214–220.

41. Soska V, Fiala J, Nebeska K, Jarkovsky J, Hrubá D. The atherogenic index of plasma is increased by hormonal contraception. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2011;71(2):94–100.
42. Dragoman M, Curtis KM, Gaffield ME. Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: a systematic review of critical safety outcomes. *Contraception*. 2016;94(3):280–287.
43. Winkler UH, Röhm P, Höschel K. An open-label, comparative study of the effects of a dose-reduced oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol/2 mg chlormadinone acetate on hemostatic parameters and lipid and carbohydrate metabolism variables. *Contraception*. 2010;81(5):391–400.
44. Tepper NK, Steenland MW, Marchbanks PA, Curtis KM. Laboratory screening prior to initiating contraception: A systematic review. *Contraception*. 2013;87(5):645–649.
45. Wang Q, Wu Rtz P, Auro K, Morin-Papunen L, Kangas AJ, Soininen P, Tiainen M, Tynkkynen T, Joensuu A, Havulinna AS, Aalto K, Salmi M, Blankenberg S, Zeller T, Kettunen J, et al. Effects of hormonal contraception on systemic metabolism: cross-sectional and longitudinal evidence. *International Journal of Epidemiology Int. J. Epidemiol. Advance Access published August*. 2016;18:1–13.
46. Verhaeghe J. Hormonal contraception in women with the metabolic syndrome: a narrative review. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*. 2010;15(5):305–13.
47. Oderich CL, Wender MCO, Lubianca JN, Santos LM, De Mello GC. Impact of etonogestrel-releasing implant and copper intrauterine device on carbohydrate metabolism: A comparative study. *Contraception*. 2012;85(2):173–176.
48. WHO. A Global Brief on Hypertension. *A global brief on hypertension*. 2013:40.
49. Pemu PI, Ofili E. Hypertension in women: Part I. *Journal of Clinical Hypertension*.

- 2008;10(5):406–410.
50. van Der Merwe W, van Der Merwe V. Hypertension in young adults. *New Zealand Medical Journal*. 2015;128(1409):75–77.
 51. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. *European cardiovascular disease statistics 2012.*; 2012.
 52. Pimenta E. Hypertension in women. *Hypertension Research*. 2012;35(2):148–152.
 53. Ferrucci A, Pignatelli G, Sciarretta S, Tocci G. Hypertension in Premenopausal Women: Is There Any Difference? *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2014;21(3):195–199.
 54. Everett B, Zajacova A. Gender Differences in Hypertension and Hypertension Awareness Among Young Adults. 2015:1–17.
 55. Noilhan C, Barigou M, Bieler L, Amar J, Chamontin B, Bouhanick B. Causes of secondary hypertension in the young population: A monocentric study. *Annales de Cardiologie et d'Angiologie*. 2016;65(3):159–164.
 56. Pitts SAB, Emans SJ. Controversies in contraception. *Current Opinion in Pediatrics*. 2008;20(4):383–9.
 57. Atthobari J, Gansevoort RT, Visser ST, De Jong PE, De Jong-Van Den Berg LTW. The impact of hormonal contraceptives on blood pressure, urinary albumin excretion and glomerular filtration rate. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;63(2):224–231.
 58. Boldo A, White WB. Blood pressure effects of the oral contraceptive and postmenopausal hormone therapies. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2011.
 59. Cagnacci A, Zanin R, Napolitano A, Arangino S, Volpe A. Modification of 24-h ambulatory blood pressure and heart rate during contraception with the vaginal ring: A

- prospective study. *Contraception*. 2013;88(4):539–543.
60. Morais TL De, Giribela C, Nisenbaum MG, Guerra G, Mello N, Baracat E, Consolim-Colombo FM. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;182:113–117.
 61. Sedlak T, Shufelt C, Iribarren C, Lyon LL, Bairey Merz CN. Oral contraceptive use and the ECG: Evidence of an adverse QT effect on corrected QT interval. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2013;18(4):389–398.
 62. Tepper NK, Curtis KM, Steenland MW, Marchbanks PA. Blood pressure measurement prior to initiating hormonal contraception: A systematic review. *Contraception*. 2013.
 63. Neto S, Bombas T, Arriaga C, Almeida M do C, Moleiro P. Contraceção Na Adolescência Recomendações Para O Aconselhamento Contraceutivo. *Acta Obstetricia e Ginecologia Portugal*. 2015;9(1):91–99.
 64. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nature reviews. Cardiology*. 2015;12(8):464–74.
 65. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: Epidemiology and magnitude of the problem. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. 2012;25(3):235–242.
 66. Lidegaard O. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert opinion on drug safety*. 2014;13(10):1353–60.
 67. Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. Mechanisms in endocrinology: Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(6):R221–R230.
 68. Heinemann LAJ, Dinger JC, Assmann A, Minh T Do. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the

- third-generation “pill scare.” *Contraception*. 2010;81(5):401–407.
69. Shapiro S, Dinger JJ. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*. 2010;36(1):33 LP-38.
 70. Bitzer J, Amy J-J, Beerthuis R, Birkhäuser M, Bombas T, Creinin M, Darney PD, Vicente LF, Gemzell-Danielsson K, Imthurn B, Jensen JT, Kaunitz AM, Kubba A, Lech MM, Mansour D, et al. Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism. *The journal of family planning and reproductive health care / Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*. 2013;39(3):156–9.
 71. Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, Thomassen S, Rosendaal F, Rosing J, Ballieux B, Van Vliet H. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(6):992–997.
 72. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *British Medical Journal*. 2012;344(May):e2990–e2990.
 73. van Hylckama Vlieg a, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2009;339:b2921.
 74. Reid RL. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Pill Scares and Public Health. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2011;33(11):1150–1155.
 75. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: Final results from the

- International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception*. 2014;89(4):253–263.
76. Bitzer J, Simon JA. Current issues and available options in combined hormonal contraception. *Contraception*. 2011;84(4):342–356.
77. 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 microg of ethinyl estradiol. *Contraception*. 2006;73(3):223–228.
78. Jick S, Kaye JA, Li L, Jick H. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 μ g of ethinyl estradiol. 2007;76:4–7.
79. Cole JA, Norman H, Doherty M. Venous Thromboembolism, Myocardial Infarction, and Stroke Among Transdermal Contraceptive System Users. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(2):339–346.
80. Jick SS, Hagberg KW, Hernandez RK, Kaye JA. Postmarketing study of ORTHO EVRA and levonorgestrel oral contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism. *Contraception*. 2010;81(1):16–21.
81. Wu O, Greer I a. Is screening for thrombophilia cost-effective? *Current opinion in hematology*. 2007;14(5):500–503.
82. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678–700.
83. Dhanjal MRCP MRCOG MK, Dhanjal MK. Contraception in women with medical problems. *Obstetric Medicine*. 2008;1(2):78–87.

84. Blanco-Molina MA, Lozano M, Cano A, Cristobal I, Pallardo LP, Lete I. Progestin-only contraception and venous thromboembolism. *Thrombosis Research*. 2012;129(5):e257–e262.
85. Van Hylekama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010;30(11):2297–2300.
86. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. *Thrombosis Research*. 2010;126(1):5–11.
87. E.J. RR, M HF, M. LW, Theo S, Ale A, M DO. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(8).
88. Maino A, Siegerink B, Algra A, Martinelli I, Peyvandi F, Rosendaal F. Pregnancy loss and risk of ischemic stroke and myocardial infarction in the risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study. *International Journal of Stroke*. 2015;10:387.
89. Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Watanabe E, Allen NB, Garavalia B, Garavalia LS, Spertus JA, Krumholz HM, Curry LA. Symptom recognition and healthcare experiences of young women with acute myocardial infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2015;8:S31–S38.
90. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, Lindley KJ, Vaccarino V, Wang TY, Watson KE, Wenger NK. *Acute Myocardial Infarction in Women : A Scientific Statement from the American Heart Association.*; 2016.
91. Leifheit-Limson EC, D’Onofrio G, Daneshvar M, Geda M, Bueno H, Spertus JA, Krumholz HM, Lichtman JH. Sex differences in cardiac risk factors, perceived risk, and

- health care provider discussion of risk and risk modification among young patients with acute myocardial infarction the VIRGO study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(18):1949–1957.
92. Margolis KL, Adami H-O, Luo J, Ye W, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertility and sterility*. 2007;88(2):310–6.
93. Truelsen T, Begg S, Mathers C. The global burden of cerebrovascular disease. *Global Burden of Disease*. 2000:1–67.
94. Xu Z, Li Y, Tang S, Huang X, Chen T. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thrombosis Research*. 2015;136(1):52–60.
95. Sultan S, Elkind MS V. The growing problem of stroke among young adults topical collection on stroke. *Current Cardiology Reports*. 2013;15(12).
96. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195–1203.
97. Allais G, Gabellari IC, Mana O, Schiapparelli P, Terzi MG, Benedetto C. Migraine and stroke: The role of oral contraceptives. *Neurological Sciences*. 2008;29(SUPPL. 1):12–14.
98. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, Curtis KM, Whiteman MK, Marchbanks PA, Jamieson DJ. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;(2017).
99. Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E, Pellegrinelli A, Viana M. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice? *The journal*

of headache and pain. 2013;14(1):66.

100. Allais G, Chiarle G, Bergandi F, Benedetto C. The use of progestogen-only pill in migraine patients. *Expert review of neurotherapeutics*. 2016;16(1):71–82.