

**FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA – FAMENE
RESIDÊNCIA MÉDICA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

Priscilla Elizabeth Vieira Fernandes

**USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS COMBINADOS E O
RISCO DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: uma revisão integrativa da
literatura**

JOÃO PESSOA

2022

Priscilla Elizabeth Vieira Fernandes

**USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS ORAIS COMBINADOS E O
RISCO DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: uma revisão integrativa da
literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Programa de
Residência Médica da
Faculdade de Medicina Nova
Esperança - FAMENE como
requisito parcial para a
Residência de Ginecologia e
Obstetrícia.

Orientador: Dr^a Gilka Paiva
Oliveira Costa

F398u

Fernandes, Priscilla Elizabeth Vieira

Uso de contraceptivos hormonais orais combinados e o risco de infarto agudo do miocárdio: uma revisão integrativa da literatura / Priscilla Elizabeth Vieira Fernandes. – João Pessoa, 2023.
34f.; il.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Gilka Paiva.

Monografia (Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade Nova Esperança - FAMENE

1. Ataque do Coração. 2. Infarto Agudo do Miocárdio. 3. Anticoncepcionais Orais Combinados. I. Título.

CDU: 613.888:612.17

Priscilla Elizabeth Vieira Fernandes

**USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS ORAIS COMBINADOS E O
RISCO DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: uma revisão integrativa da
literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica da Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE como requisito parcial para a Residência de Ginecologia e Obstetrícia.

BANCA EXAMINADORA

Dr^a Gilka Paiva Oliveira Costa

Examinador 1

Dr Francisco Marcelo Braga

Examinador 2

Dr^a Yara Villar Carvalho

Examinador 3

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, que fortaleceu e permitiu que tudo isso acontecesse, ao longo de minha vida, e não somente nestes anos como residente, mas que em todos os momentos é o maior mestre que alguém pode conhecer.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior, eivado pela acendrada confiança no mérito e ética aqui presentes.

Ao meu avô, Everaldo Vieira, *in memoriam*, exemplo de profissional e ser humano, que dedicou cada dia da sua vida a exercer a medicina de forma plena. A minha avó, Maria da Conceição, *in memoriam*, meu exemplo de fortaleza e sabedoria, que nunca mediu esforços para me proporcionar a melhor educação. Agradeço à minha mãe, minha família, parentes e aos queridos amigos pelo apoio, força, amor e assistência inabalável.

A todos os professores por me proporcionar o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender. A palavra mestre, nunca fará justiça aos professores dedicados aos quais sem nominar terão os meus eternos agradecimentos

Aos meus colegas de curso, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como profissional.

A todos que convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

RESUMO

Os contraceptivos orais combinados (COC) são os métodos contraceptivos mais utilizados no mundo, e, além de atuar na inibição da ovulação, podem ser recomendados para regulação de ciclos menstruais e redução da dismenorria. Em geral, os COCs são compostos por progestagênios, que podem atuar no perfil lipídico, e estrogênios, que podem modificar os efeitos da coagulação. Nesse sentido, o presente estudo teve a seguinte pergunta norteadora: “Qual a associação existente entre infarto agudo do miocárdio com o uso dos contraceptivos hormonais orais combinados em mulheres?”, tendo como objetivos identificar os estudos disponíveis na literatura que analisassem a associação do uso de COCs com a ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM) e avaliar o nível de evidência dos estudos disponíveis. Para tanto, foram traçadas estratégias de busca na BIREME e Medline via Pubmed, incluindo estudos epidemiológicos, de coorte, ensaios clínicos, relatos de caso, revisões sistemáticas e que avaliassem essa associação, publicados entre 2012 e 2022. Foram encontrados 712 estudos, resultando, após a aplicabilidade dos critérios de inclusão e exclusão, 14 estudos. A associação existente entre a ocorrência do IAM e o uso de COCs ainda não está clara na literatura, porém, alguns estudos demonstraram um maior risco para as usuárias quando comparadas as não usuárias. Ainda, foi observado um aumento do risco de acordo com o aumento das doses de estrogênio e os de primeira geração, sem demonstrações relacionadas ao tipo/dose do progestágeno e menores riscos aos de segunda e terceira geração. Por fim, os médicos indicam sempre realizar uma análise minuciosa antes da indicação ou recomendação do uso de COCs, na intenção de evitar efeitos indesejados por parte das usuárias.

Palavras-chave: Ataque do Coração; Infarto agudo do miocárdio; Anticoncepcionais orais combinados.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVOS	8
3	METODOLOGIA	9
4	RESULTADOS	12
5	DISCUSSÃO	24
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

Os contraceptivos hormonais orais (CHO) correspondem à contracepção mais usada no mundo. São utilizados por cerca de cento e cinquenta milhões de mulheres, o que reflete uma preferência de 66% das mulheres que fazem uso da contracepção (MACHADO et al., 2021).

Em geral, os CHO são compostos pela combinação estrogênio e progestagênio (COC), ou de progesterona isolada (COP), sem a combinação com o estrogênio. A ação desses hormônios dá-se por inibir a ovulação, assim como ocasiona alterações no endométrio e no muco cervical (MORAIS, SANTOS, CARVALHO, 2019).

Além da contracepção, esses medicamentos também apresentam benefícios adicionais que são utilizados em várias outras demandas ginecológicas, como para reduzir a dismenorreia e regularização de ciclos menstruais (CIRNE, 2014).

Contudo, como todo fármaco, os contraceptivos orais estão relacionados a efeitos colaterais, como por exemplo cefaléia, náuseas, aumento de peso, queda de cabelo e modificações na libido (JUREMA, JUREMA, 2021).

O American College Of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) destaca a evidência de que os contraceptivos orais aumentam a pressão arterial em 8mmHg e 6mmHg, sistólica e diastólica, respectivamente. A consideração desses efeitos refere-se a mulheres que fazem uso dos COC.

Entre outros efeitos adversos registrados, estão a alteração das taxas de triglicérides, colesterol, lipídios e o metabolismo de carboidratos. Tais evidências têm conduzido estudos a encontrarem uma relação entre as modificações no perfil lipídico com a utilização de prostágenos que aumentam as enzimas hepáticas que produzem os lipídios e as lipoproteínas (GAUW, ALBUQUERQUE, 2015).

Outra relação a considerar trata-se do estrogênio desencadear modificações na coagulação, o que pode induzir o acréscimo de trombina e o decréscimo nos inibidores fisiológicos da coagulação. Somado a isso, o mesmo

hormônio tem atuação direta na parede vascular, favorecendo a ativação de uma disfunção no endotélio que podem ser propícias a eventos tromboembólicos (LIMA et al., 2016).

Nesse sentido, tais dados sugerem uma relação razoável entre a utilização de contraceptivos hormonais, em especial aos combinados com estrogênio e o aumento de risco cardiovascular (CIRNE, 2014). Nesse caso, merecendo atenção especial, as mulheres com tendências a doenças cardiovasculares possuidoras de uma maior predisposição a esses agravos. (GAUW, ALBUQUERQUE, 2015; JUREMA, JUREMA, 2021).

Outros estudos também têm indicado que tal uso amplifica as reações inflamatórias, em especial a proteína C reativa (PCR) em mulheres na idade reprodutiva sem sinais de comorbidades, condição que pode indicar uma tendência para o aumento de riscos cardiovasculares e metabólicos (SANTOS et al., 2016).

Assim sendo, o presente estudo levanta o seguinte questionamento: “Qual a associação existente entre infarto agudo do miocárdio com o uso dos contraceptivos hormonais orais combinados em mulheres?”. Dessa forma, essa pesquisa propõe-se, por meio de uma revisão integrativa da literatura, avaliar a existência de uma relação entre o uso de COC e a ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM) em mulheres adultas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Fazer um levantamento na literatura acadêmica a respeito da ocorrência de infarto agudo do miocárdio em mulheres adultas que fazem uso de contraceptivos hormonais orais combinados.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar estudos disponíveis na literatura que verificam a associação do COC e a ocorrência de infarto agudo do miocárdio;
- Avaliar o nível de evidência de estudos disponíveis na literatura que verificam a associação do COC e a ocorrência de infarto agudo do miocárdio;
- Analisar, à luz das mais altas evidências, a associação da COC infarto agudo do miocárdio.

3 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, sendo considerada uma técnica que sumariza estudos a respeito de um questionamento, seguindo um método ordenado e extensivo (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

Para tanto, foi considerada a seguinte PICO:

1. População (P): mulheres;
2. Intervenção (I): contraceptivos orais combinados (COC);
3. Contexto (Co): associação entre o risco de infarto agudo do miocárdio e uso de COC.

Foram incluídos estudos do tipo epidemiológicos, de coorte, ensaios clínicos, relatos de caso, revisões sistemáticas e da literatura em português ou inglês que avaliaram o uso de contraceptivos hormonais e a ocorrência de infarto agudo do miocárdio entre os anos de 2012 a 2022.

Foram excluídas as pesquisas que não tivessem resumo disponível ou os artigos completos não estivessem acessíveis, que utilizaram contraceptivos hormonais administrados por outra via não oral, pesquisas em animais ou outros tipos de eventos cardiovasculares.

Inicialmente, foram propostas estratégias de busca na base de dados Medline via Pubmed e na Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) descritas na tabela 1. Para elaboração da busca, foram utilizados os operadores booleanos “AND/E” (no caso dos termos que necessitavam ser cruzados) e “OR/OU” (para termos sinônimos) com os descritores exibidos pelo Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH).

Tabela 1. Estratégia de busca utilizados no estudo

Base De Dados	Estratégia de busca
Biblioteca BIREME	<p>((infarction, myocardial) OR (infarctions, myocardial) OR (myocardial infarctions) OR (cardiovascular stroke) OR (cardiovascular strokes) OR (stroke, cardiovascular) OR (strokes, cardiovascular) OR (myocardial infarct) OR (infarct, myocardial) OR (infarcts, myocardial) OR (myocardial infarcts) OR (heart attack) OR (heart attacks) OR (infarto do miocárdio) OR (ataque cardíaco) OR (ataque cardiovascular) OR (ataque do coração) OR (enfarte agudo do miocárdio) OR (enfarte do coração) OR (infarto agudo do miocárdio)) AND ((contraceptives, oral, combined) OR (contraceptive agents, female, combined) OR (oral contraceptives, combined) OR (combined oral contraceptives) OR (contraceptives, combined oral) OR (combined oral contraceptive) OR (contraceptive, combined oral) OR (oral contraceptive, combined) OR (anticoncepcionais orais combinados) OR (anticoncepcional oral combinado) OR (contraceptivo oral combinado) OR (contraceptivos orais combinados))</p>
Pubmed	<p>(((((Contraceptives, Oral, Combined) OR (Contraceptive Agents, Female, Combined)) OR (Oral Contraceptives, Combined)) OR (Combined Oral Contraceptives)) OR (Contraceptives, Combined Oral)) OR (Combined Oral Contraceptive)) OR (Contraceptive, Combined Oral)) OR (Oral Contraceptive, Combined)) AND (((((((((((Myocardial Infarction) OR (Infarction, Myocardial)) OR (Infarctions, Myocardial)) OR (Myocardial Infarctions)) OR (Cardiovascular Stroke)) OR (Cardiovascular Strokes)) OR (Stroke, Cardiovascular)) OR (Strokes, Cardiovascular)) OR (Myocardial Infarct)) OR (Infarct, Myocardial)) OR (Infarcts, Myocardial)) OR (Myocardial Infarcts)) OR (Heart Attack)) OR (Heart Attacks))</p>

Para a análise dos artigos, foram extraídas informações a respeito do ano e tipo do estudo, objetivo, grupo populacional analisado, tipo de COC, metodologia, resultado e limitações do estudo (quadro 1).

Após coleta dos dados referentes aos estudos, cada artigo foi avaliado pelo nível de evidência de acordo com o preconizado pelo sistema GRADE (BRASIL, 2014) e posteriormente descrito.

4 RESULTADOS

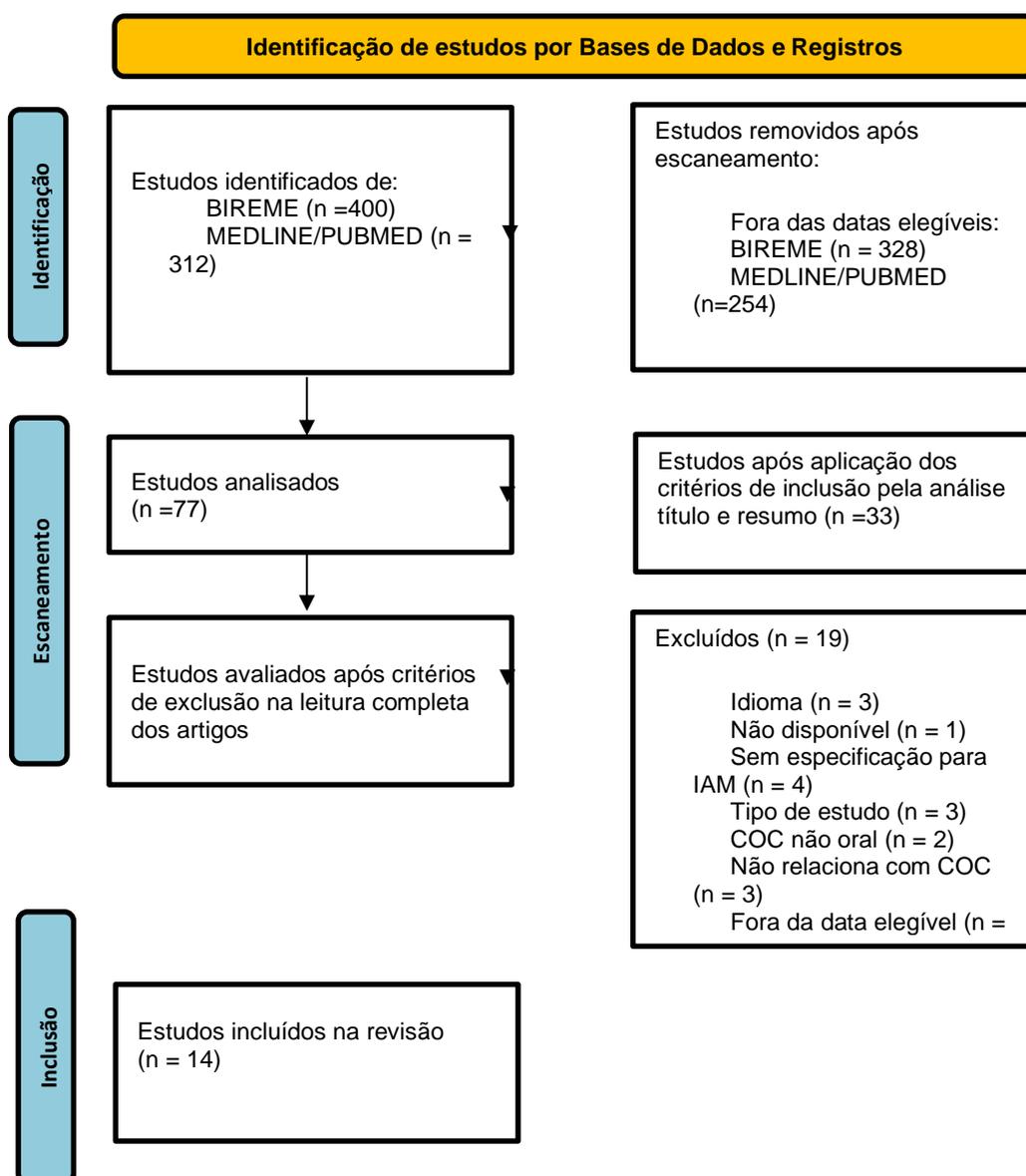
A última busca foi realizada no dia 28 de novembro de 2022. Foram incluídos 712 estudos, removendo 582 estudos fora das datas elegíveis dos últimos dez anos. Para tanto, foram analisados os estudos que estavam duplicados e, no total, foram excluídos de análise 53 estudos que estavam na BIREME e Pubmed.

Nesse sentido, para a primeira análise, foram verificados os títulos e resumos que estão dentro dos critérios de inclusão, restando 33 estudos.

Para análise final, todos os 33 estudos foram lidos na íntegra e foram excluídos 19, restando 14 estudos dentro dos critérios de inclusão e exclusão (Figura 1).

Foram extraídos dados dos 14 estudos selecionados, para: título, autor (ano), objetivos, amostra, resultados e limitações (Quadro 1).

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA para as buscas e resultados



Quadro 1. Dados dos estudos selecionados nessa revisão integrativa.

Título Autor (ano)	Tipo de estudo	Objetivo	Amostra	Resultados
Low dose combined oral contraceptives induced thrombotic anterior wall myocardial infarction: a case report Rahhal et al. (2020)	Relato de caso	Apresentar o caso de uma mulher de 35 anos que fez uso de contraceptivo oral combinado de baixa dosagem de terceira geração por seis meses (Etinilestradiol 30mcg + Desogestrel 150 mcg).	Uma mulher de 35 anos.	A paciente não apresentava nenhum fator de risco correlacionado a ocorrência de doença arterial coronariana, nem hipertensão, diabetes, tabagismo, dislipidemia, obesidade, histórico familiar, doenças autoimunes ou distúrbios de hipercoagulabilidade, mas estava em uso de anticoncepcional oral combinado há 6 meses. O autor indica que o risco do uso de COCs devem estar presentes quando o médico decidir prescreve-lo.
The Risk of MI and Ischemic Stroke with Combined Oral Contraceptives	Revisão Cochrane	Comparar o risco de ocorrência de infarto do miocárdio (fatal ou não fatal) ou acidente vascular cerebral (AVC) em	Vinte e quatro estudos observacionais e uma meta-análise	O risco geral da ocorrência de IAM e AVC foram aumentados dentro do grupo das usuárias de COCs quando comparadas as não usuárias.

Nettleton (2016)		mulheres com idade entre 18 e 50 anos de idade que fazem uso de COC de várias gerações, tipos e doses.		O risco isolado para cada uma também apresentou resultado semelhante. Sete estudos exibiram que houve aumento do risco com o aumento da dose de estrogênio e não houve diferenças de risco com base no tipo ou geração dos progestágenos.
Low-dose oral contraceptive-induced acute myocardial infarction Aslan et al. (2016)	Relato de caso	Apresentar o caso de uma paciente não fumante de 20 anos que fez uso de COC em baixa dosagem por um mês (Ethinilestradiol 30mcg + Desogestrel 3mg)	Uma mulher de 20 anos.	Não houve outros fatores de risco identificáveis para um evento cardiovascular agudo. E, a partir das investigações bioquímicas e hematológicas normais, o IAM inferior foi atribuído ao uso de COC. A paciente recebeu alta hospitalar no terceiro dia em condição estável e os autores concluíram que os CCOs de baixa dosagem pode estar associados a um risco de IAM mesmo em mulheres muito jovens sem fatores de risco cardiovascular.

				Assim, indicam que os médicos devem levar isso em consideração e permanecerem alertas a possibilidade da ocorrência desse evento em pacientes jovens que usam COCs e apresentam dor torácica.
<p>Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: A systematic review.</p> <p>Horton, Simmons e Curtis (2016)</p>	<p>Revisão Sistemática</p>	<p>Avaliar, por meio da literatura, se o uso de COC modifica o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), trombose venosa cerebral (TVC) e tromboembolismo venoso (TEV) em mulheres obesas e avaliar evidências de dose-resposta relação entre IMC e TEV.</p>	<p>Onze estudos caso-controle e um estudo de coorte.</p>	<p>Um dos estudos do tipo caso-controle agrupado não apresentou associações estatísticas significantes entre o uso de COC e IAM de forma geral e/ou quando analisado com base no índice de massa corporal (IMC).</p> <p>Porém, um outro estudo apresentou que as usuárias de COC com IMC mais alto tinham riscos significativamente maiores da ocorrência de IAM quando comparadas às não usuárias e com IMC normal.</p>

<p>Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives.</p> <p>Dinger, Minhb e Heinemannb (2016)</p>	<p>Coorte prospectivo e de não intervenção</p>	<p>Investigar os riscos cardiovasculares, a curto e longo prazo, de COC de dienogest/estradiolvelerato (DNG/EV), outros tipos de COC e COC com levonorgestrel (LNG).</p>	<p>Mais de 50 mil novas usuárias de COC por 5 anos em sete países europeus.</p>	<p>Dos 18 casos de eventos tromboembólicos arteriais, houve 4 casos de IAM. 0 para DNG/EV; 3 para outros COCs e 1 para LNG.</p> <p>O estudo não analisou o IAM de forma mais detalhada que fornecesse dados mais consistentes.</p>
<p>Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study.</p>	<p>Estudo de coorte histórica observacional</p>	<p>Identificar a combinação associada ao menor risco de tromboembolismo venoso e arterial.</p>	<p>Cerca de 5 milhões de mulheres francesas sem internação hospitalar anterior entre 2010 e 2012.</p>	<p>Foi encontrada a ocorrência de 407 IAM. Apresentando um risco maior de 2,5 vezes para mulheres de nível socioeconômico mais baixo.</p> <p>O desogestrel e gestodeno foram associados a um risco maior para IAM e AVC.</p> <p>Dentro dos grupos, a ocorrência de infartos foi baixa, porém o acompanhamento do estudo também foi curto, o que pode ser uma limitação, já</p>

Weill et al. (2016)				<p>que algumas doenças/eventos podem demorar mais para se manifestarem, assim como o IAM.</p> <p>Os autores demonstraram que, baseado nesse estudo, estima-se que entre 100 mil mulheres que usam COC por um ano, 7 terão IAM.</p> <p>Indica-se que a dose ou necessidade de COC deva ser levada em consideração para cada mulher de forma individualizada.</p>
<p>Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: a systematic review of critical safety outcomes.</p>	<p>Revisão Sistemática</p>	<p>Avaliar na literatura se o uso de contracepção hormonal combinada, incluindo pílulas anticoncepcionais orais combinadas (COC), adesivo transdérmico, anel vaginal ou injetáveis, modifica o risco relativo de</p>	<p>Três artigos.</p>	<p>Os estudos coletados apresentaram dados limitados, mas sugeriram que mulheres que possuem dislipidemias e que fazem uso de COCs podem ter um risco aumentado de IAM.</p> <p>Porém, a influência causada pelos COCs ainda não está clara.</p> <p>Os médicos devem levar em consideração esses riscos antes de</p>

<p>Dragoman, Curtis e Gaffield (2016)</p>		<p>IAM, AVC, TEV ou pancreatite entre mulheres com dislipidemias conhecidas e determinar se as anormalidades lipídicas existentes pioram com o uso de contracepção hormonal combinada.</p>		<p>indicar um método contraceptivos às mulheres.</p>
<p>The risk of arterial thrombosis increases with the use of combined oral contraceptives.</p> <p>Lidegaard (2016)</p>	<p>Revisão sistemática com meta-análise</p>	<p>Avaliar risco de AVC e IAM em mulheres em idade reprodutiva usando COC quando comparadas a não usuárias.</p>	<p>Vinte e três estudos de caso-controle e um de coorte.</p>	<p>O presente estudo concluiu que os COCs de baixa dosagem (<50 mcg de estrogênio) não desencadearam um aumento de AVC trombótico e não aumentam o risco de IAM. Ainda, concluíram que diferentes progestágenos não oferecem um risco diferencial, no entanto, a análise afirma que o COC de alta dose de estrogênio (50 mcg de estrogênio) pode dobrar o risco de trombose arterial.</p>

<p>Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke.</p> <p>Roach et al. (2015)</p>	<p>Revisão da Literatura</p>	<p>Estimar o risco de IAM e AVC isquêmico em usuárias de contracepção oral combinada em comparação com não usuárias.</p> <p>Comparar o risco de IAM e AVC isquêmico associado às três gerações de COCs, bem como a preparações contendo drospirenona ou acetato de ciproterona.</p> <p>Comparar o efeito de doses variadas de estrogênio e tipos de progestagênio em COCs sobre o risco de IAM e AVC isquêmico.</p>	<p>Vinte e três estudos.</p>	<p>Na meta-análise, o risco apresentado foi maior para as usuárias do que para as não usuárias.</p> <p>Não houve variação de acordo com a geração do progestágeno ou o seu tipo.</p> <p>Ainda, o risco de IAM e AVC aumentou de acordo com doses crescentes de estrogênio.</p>
--	------------------------------	---	------------------------------	--

<p>Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis.</p> <p>Urrutia et al. (2013)</p>	<p>Revisão Sistemática e meta-análise</p>	<p>Mensurar o risco de TEV, AVC ou IAM com o uso de COCs e identificar como esses riscos estão relacionados com a dose ou a fórmula.</p>	<p>Cinquenta estudos.</p>	<p>O presente estudo não teve dados suficientes para realizar uma meta-análise com risco de IAM de acordo com a dose de estrogênio.</p> <p>Os estudos encontrados foram conflitantes.</p> <p>Um estudo de coorte avaliou o risco de IAM associado a doses baixas de estrogênio em comparação a doses altas e sem diferenças entre esses riscos.</p> <p>Um estudo caso-controle demonstrou associação com altas doses de estrogênio em alguns países da Europa.</p> <p>Em dois estudos caso-controle, as usuárias com progestágeno não tiveram risco aumentado de IAM.</p> <p>Não ficou demonstrada associação para IAM e AVC, ficando indeterminado o efeito no risco de IAM quando associado a COC.</p>
---	---	--	---------------------------	--

<p>Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update.</p> <p>Plu-Bureau et al. (2013)</p>	<p>Revisão da Literatura</p>	<p>Avaliar a associação entre os COCs e as novas formulações com o risco de trombose arterial, incluindo IAM e AVC.</p>	<p>Onze Estudos</p>	<p>Com exceção de dois estudos, houve aumento de risco de IAM em usuárias de COC, encontrando, na meta-análise, aumento no risco de 1,7 vezes.</p> <p>Comparando com o não uso, o uso atual de primeira, segunda e terceira geração foram associadas a um risco aumentado de IAM, sendo maior nas de primeira geração, com risco semelhante entre as de segunda e terceira, mas não foi encontrado um motivo para isso.</p>
<p>Blood pressure measurement prior to initiating hormonal contraception: a systematic review.</p>	<p>Revisão Sistemática</p>	<p>Analisar as evidências a respeito da necessidade de medir a pressão arterial antes de iniciar os COCs.</p>	<p>Seis artigos</p>	<p>Cinco relatórios de qualidade razoável demonstraram que as mulheres que não mediram a pressão arterial antes de iniciar os COCs tiveram um risco maior de IAM do que as mulheres que mediram a pressão arterial. Um outro estudo não demonstrou risco.</p>

Tepper et al. (2013)				
Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception.	Coorte histórico	Avaliar o risco de AVC trombótico e IAM com o uso de diversos tipos de contracepção hormonal, considerando as doses de estrogênio, tipo de prostágeno e via de administração.	1.626.158 mulheres dinamarquesas de 15 a 49 anos entre 1995 a 2009.	1.725 mulheres tiveram o primeiro IAM, com taxa de letalidade no primeiro evento de 10,8% (186 mulheres). Os riscos relativos foram maiores que 1 em mulheres que faziam uso de medicações para tratamento de alguns distúrbios (diabetes, hipertensão e hiperlipidemia) quando comparadas ao grupo que não fazia uso. Houve risco maior que um em mulheres que usavam desogestrel com dose de etinilestradiol maior (30 a 40mcg) e reduzida (20 mcg). E para as que usavam doses menores do que isso, não houve risco de infarto. Não houve dados consistentes que relacionassem às faixas etárias.
Lidegaard et al. (2012)				

5 DISCUSSÃO

A associação entre riscos de tromboembolismo venoso e COCs são alvos de estudos e atenção desde o início do seu desenvolvimento. Assim, à medida que as COCs foram se aprimorando, houve pormenorização desses riscos, sem eliminá-los totalmente, com novas gerações e reduções de doses de estrogênio (RAHHAL et al., 2020).

No entanto, a relação dos COCs com a trombose arterial, incluindo o IAM, não é algo bem estabelecido dentro da literatura (RAHHAL et al., 2020). Na presente revisão, os estudos encontrados foram conflitantes em seus resultados, demonstrando uma heterogeneidade de dados, sem chegar a uma conclusão mais clara a respeito do risco do uso de COCs para a ocorrência de IAM.

Nesse sentido, alguns estudos demonstraram existências de riscos aumentados para as usuárias de COC e ocorrência de IAM, quando comparadas as não usuárias (NETTLETON, 2016; ROACH et al., 2016; PLU-BUREAU, et al. 2013). Tais autores analisaram apenas estudos observacionais, caso-controle e de coorte, o que indica um nível de evidência entre moderado a baixo, o que indica uma confiança limitada aos resultados, mas que são fontes de novos caminhos para futuras pesquisas.

Com relação à composição e o risco, a maioria dos estudos demonstraram um aumento do risco entre a dosagem de estrogênio e o IAM, de forma que a medida em que se eleva a dose, eleva-se, também, o risco daquela usuária se ter um IAM – entre 30mcg e 50mcg - (NETTLETON, 2016; LIDEGAARD, 2016; LIDEGAARD, 2012; ROACH ET AL., 2016), diminuindo o risco ou não demonstrando associação quando usam-se doses reduzidas – 20 mcg - de estrogênio (LIDEGAARD, 2016; LIDEGAARD et al., 2012). (NÍVEL DE EVIDÊNCIA)

Concordando com isso, é descrito na literatura que um dos efeitos adversos mais preocupantes, relacionados ao uso de COC, está associada à presença do estrogênio, pois ele eleva os níveis de trombina, componente importante para a coagulação, e, por conseguinte, pode desencadear uma

tendência na formação de coágulos nas paredes dos vasos sanguíneos (SOUZA et al., 2022).

Nesse sentido, os estudos que analisaram os aspectos anteriormente demonstrados, possuem nível de evidência científica dentro do baixo (ROACH ET AL., 2016; LIDEGAARD, 2016; ROACH ET AL., 2016) ao moderado (NETTLETON, 2016; LIDEGAARD, 2012), pois a maior parte das suas análises estavam dentro de estudos observacionais que possuíam algumas limitações.

Somado a isso, os hormônios dos COCs influenciam de forma direta na circulação sanguínea, pois, devido a sua composição, possuem a capacidade de se ligarem a receptores que estão nas paredes dos vasos sanguíneos, podendo ocasionar uma ativação errônea da homeostasia e, como resultado, gerar um maior risco da ocorrência de trombose (ROMERO, 2021).

Em contrapartida, com relação aos prostágenos, diversos estudos exibiram que as doses e os tipos não foram fatores ou predisponentes aos riscos de IAM (NETTLETON, 2016, LIDEGAARD, 2016; ROACH et al., 2015; URRUTIA et al., 2013), apresentando um nível de evidência científica entre o baixo e o moderado.

Em relação às gerações de COCs, os de primeira geração estiveram mais fortemente relacionados aos riscos de IAM, sendo um pouco menor para os de segunda e terceira geração, com dados semelhantes entre essas duas últimas (PLU-BUREAU et al., 2013) e, por ter analisado apenas estudos de caso-controle e de coorte, possui um nível de evidência científica baixa e de confiança limitada.

A relação de risco diferente existente entre as gerações pode está diretamente ligada ao poder androgênico de cada classe (SOUZA, ÁLVARES, 2018), visto que, quanto mais androgênico o hormônio, menor é o potencial e a influência do estrogênio e, por conseguinte, menor é o risco de ocorrência de trombose (BASTOS et al, 2014; LIMA, 2017).

Ferreira, D'Ávila e Safatle (2019) descrevem como contraindicação para uso de COCs o tabagismo, diabetes, obesidade, histórico de distúrbios

tromboembólicos, patologia nas mamas ou ovários, função hepática comprometida e hipertensão arterial.

Isso pode explicar o encontrado no estudo de Tepper et al., em 2013, o qual apresentou, em sua revisão, que as mulheres que não mediram a pressão arterial antes de iniciar o uso dos COCs tiveram menores riscos de ter um IAM, quando comparadas às mulheres que não realizaram esse procedimento. Esse estudo analisou pesquisas de qualidade razoável, o que indica um nível de evidência científica moderada.

Ou seja, pela hipertensão arterial ser um fator de contraindicação, o fato da mulher realizar a mensuração da pressão arterial de forma anterior ao uso dessas medicações, podia possibilitá-la o prévio conhecimento de possuir tal disfunção arterial, evitando o uso de COCs e, conseqüentemente, diminuindo riscos de ocorrência do IAM.

Com relação às dislipidemias, em 2016, Dragoman, Curtis e Gaffield sugeriram que mulheres que as possuíam e fossem usuárias de COCs possuísem riscos mais elevados para ocorrência de IAM. E, apesar do estudo anteriormente mencionado ter apresentado alguns fatores de viés que podiam resultar em confusão nos resultados, com nível de evidência baixo, isso pode-se dar pela oxidação do LDL-Colesterol, o que desencadeia alterações vasculares que diminuem o óxido nítrico e podem provocar um processo aterosclerótico (SANTOS et al., 2018).

O índice de massa corporal (IMC) pode ser um dos fatores de riscos associados às usuárias e, apesar de dados conflitantes, Horton, Simmons e Curtis (2016), em um estudo de nível de evidência moderada, demonstraram que maiores riscos de IAM estão relacionados a mulheres que tem o IMC mais elevado.

Por mais que os estudos selecionados na presente revisão não tenham analisado o tabagismo como um fator, a literatura demonstra que o risco de IAM em usuárias de COCs aumenta em mulheres fumantes com mais de 35 anos (TZANKOVA, PETROV e DANCHEV, 2010), pois a nicotina proporciona a liberação de catecolaminas e lesões no endotélio arterial, o que desencadeia a

aterogênese e pode explicar a atuação do tabagismo dentro das coagulopatias (CALLAI et al., 2017).

Apesar de ter sido relatado na literatura uma série de fatores que contraindicam a prescrição dos contraceptivos orais combinados, na presente revisão foram encontrados dois relatos de caso (RAHHAL et al., 2020, ASLAN et al., 2016) de duas mulheres adultas que não possuíam nenhum histórico contraindicativo e, mesmo assim, tiveram um infarto agudo do miocárdio. No entanto, por se tratarem de estudos que analisaram apenas uma paciente, possuem um nível de evidência científica muito baixo.

Ademais, tal informação pode indicar que, mesmo em situações em que a paciente não apresente nenhum tipo de situação preexistente, o médico responsável deve avaliar e ponderar a necessidade, os riscos e benefícios da indicação do uso de COCs.

Desse modo, percebe-se que existem limitações nos estudos que abordam o presente tema, visto que à luz da análise de nível de evidência, pelo sistema GRADE, a grande maioria dos estudos são do tipo epidemiológicos observacionais, revisões bibliográficas ou de coorte, que apresentam algumas limitações, sendo classificados em sua maioria como de nível de evidência baixo, demonstrando resultados mais consistentes e de nível moderado para as revisões sistemáticas e/ou meta-análises que melhor definiram o seu estudo.

Assim, fica clara a necessidade de realizarem mais pesquisas do tipo ensaios clínicos randomizados, os quais podem oferecer resultados mais claros e precisos a respeito do risco do infarto agudo em mulheres que fazem uso de contraceptivos hormonais orais combinados.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação existente entre o uso de COCs e ocorrência do evento do IAM ainda não é tão clara na literatura, visto os resultados conflitantes nos estudos aqui apresentados. Porém, os estudos demonstraram que risco de IAM em usuárias são maiores quando comparado as não usuárias.

Observa-se uma tendência maior de aumento do risco de IAM quando o estrogênio se encontra em doses mais elevadas (>30mcg), sendo mais seguro quando utilizado em doses reduzidas (<20mcg). Além disso, não foram encontrados estudos que relacionassem o risco de IAM com o tipo/dose de próstágeno.

Os COCs de primeira geração apresentaram maiores riscos, enquanto os de segunda e terceira geração teve menor risco. Além disso, um estudo indicou menores riscos de IAM quando as pacientes mediram a pressão arterial antes de iniciar o uso.

Pela grande maioria dos estudos apresentados se tratarem de estudos observacionais, de coorte ou revisões sistemáticas, o nível de evidência dos estudos estiveram mais classificados entre moderado e baixo, seguido pelos relatos de caso classificados como nível de evidência muito baixo.

REFERÊNCIAS

1. ASLAN, Abdullah Nabi et al. Low-dose oral contraceptive-induced acute myocardial infarction. **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care**, v. 21, n. 6, p. 499-501, 2016.
2. **BRASIL**. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – **Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
3. CIRNE, Joana Catarina Fonseca. Contraceptivos orais e risco trombótico. **Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina), Universidade do Porto**. Porto, 2014.
4. DE BASTOS, Marcos et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2014.
5. DE GAUW, Juliana Holanda; DE ALBUQUERQUE, José Tenório. A importância da suplementação vitamínica na diminuição do risco cardiovascular em usuárias de anticoncepcionais hormonais (vitaminas e diminuição do risco cardiovascular). **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 10, n. 2, p. 39-42, 2015.
6. DINGER, Jürgen; DO MINH, Thai; HEINEMANN, Klaas. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. **Contraception**, v. 94, n. 4, p. 328-339, 2016.
7. DOS SANTOS, Alan Carlos Nery et al. Proteína C Reativa em Usuárias de Contraceptivo Oral: Fatores Relacionados e Risco Cardiovascular. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 29, n. 4, p. 320-325, 2016.
8. DRAGOMAN, Monica; CURTIS, Kathryn M.; GAFFIELD, Mary E. Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: a systematic review of critical safety outcomes. **Contraception**, v. 94, n. 3, p. 280-287, 2016.
9. ERCOLE, Flávia Falci; MELO, Laís Samara de; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.

10. FERREIRA, Laura Fernandes; D'AVILA, A. M. F. C.; SAFATLE, Giselle Cunha Barbosa. O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas. **Femina**, v. 47, n. 7, p. 426-432, 2019.
11. Horton, L. G., Simmons, K. B., & Curtis, K. M. (2016). Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: a systematic review. *Contraception*, 94(6), 590-604.
12. JUREMA, Kamila Kamila Cardoso; JUREMA, Halline Cardoso. Efeitos Colaterais a longo prazo associados ao uso de Anticoncepcionais Hormonais Orais. **Revista Cereus**, v. 13, n. 2, p. 124-135, 2021.
13. LIDEGAARD, Øjvind et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. **N Engl J Med**, v. 366, p. 2257-2266, 2012.
14. LIDEGAARD, Øjvind. The risk of arterial thrombosis increases with the use of combined oral contraceptives. **BMJ Evidence-Based Medicine**, v. 21, n. 1, p. 38-38, 2016.
15. LIMA, Adman Câmara Soares et al. Influência de anticoncepcionais hormonais e ocorrência de acidente vascular cerebral: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 70, p. 647-655, 2017.
16. LIMA, Jade Silva. Risco de trombose associado à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma revisão de literatura. **Monografia (Graduação em Farmácia), Universidade federal da Paraíba. João pessoa**, 2017.
17. MACHADO, Rogério Bonassi; MONTEIRO, Ilza Maria Urbano; BRITO, Milena Bastos; LUBIANCA, Jaqueline Neves. Aspectos práticos quanto à escolha do contraceptivo oral combinado. **Femina**. 2021;49(8):454-60.
18. MORAIS, LiévrêXiol et al. Tromboembolismo venoso relacionado ao uso frequente de anticoncepcionais orais combinados. **Revista Eletrônica de Ciências Humanas, Saúde e Tecnologia**, v. 8, n. 1, p. 85-109, 2019.
19. NETTLETON, William D.; KING, Valerie. The risk of MI and ischemic stroke with combined oral contraceptives. **American family physician**, v. 94, n. 9, p. 691-692, 2016.
20. PLU-BUREAU, Geneviève et al. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 27, n. 1, p. 35-45, 2013.

21. RAHHAL, Alaa et al. Low dose combined oral contraceptives induced thrombotic anterior wall myocardial infarction: a case report. **BMC cardiovascular disorders**, v. 20, n. 1, p. 1-5, 2020.
22. ROACH, Rachel EJ et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 2015.
23. ROMERO, Jamylla. O uso de contraceptivos hormonais orais e os mecanismos associados ao risco de tromboembolismo venoso. **Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia), Faculdade de Educação e Meio Ambiente. Ariquemes**, 2021.
24. SANTOS, Alan Carlos Nery dos et al. Elevação da lipoproteína de baixa densidade oxidada em usuárias de contraceptivo oral combinado. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, p. 764-770, 2018.
25. SOUSA, Ismael Carlos de Araújo; ÁLVARES, Alice da Cunha Morales. A trombose venosa profunda como reação adversa do uso contínuo de anticoncepcionais orais. **Revista de divulgação científica Sena Aires**, v. 7, n. 1, p. 54-65, 2018.
26. TEPPER, Naomi K. et al. Blood pressure measurement prior to initiating hormonal contraception: a systematic review. **Contraception**, v. 87, n. 5, p. 631-638, 2013.
27. URRUTIA, Rachel Peragallo et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. **Obstetrics & Gynecology**, v. 122, n. 2 PART 1, p. 380-389, 2013.
28. WEILL, Alain et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. **bmj**, v. 353, 2016.