

Prós e Contras da Contraceção Hormonal Pros and Against of hormonal contraception

Castel Branco M.¹, Figueiredo I.V.¹

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

São reconhecidos diversos benefícios da contraceção hormonal em mulheres saudáveis: ciclos regulares, sem hemorragia abundante, sem dismenorrea e sem síndrome pré-menstrual. Mas a contraceção hormonal pode ser utilizada com objetivos terapêuticos específicos: tratamento da síndrome dos ovários poliquísticos, da endometriose, de diversos distúrbios hemorrágicos vaginais da mulher e, com as pílulas contraceptivas que associam ao etinilestradiol um progestagénio com atividade antiandrogénica, terapêutica a longo prazo de acne, seborreia, hirsutismo e alopecia. Há ainda evidência científica de que a contraceção hormonal diminui o risco de aparecimento de quistos ou tumores nos ovários ou no endométrio.

No entanto, a contraceção hormonal tem também os seus riscos. Sendo estes dependentes da dose, estima-se que nos contraceptivos orais modernos, de baixa dosagem, eles sejam bastante menos frequentes e intensos do que nos primórdios da sua comercialização, mas não deixam de manifestar-se. Os mais frequentes estão associados a uma diminuição do bem-estar físico e/ou psicológico da mulher. Há também alguma evidência científica de que os contraceptivos hormonais possam estar envolvidos no aparecimento/desenvolvimento de tumores hepáticos benignos, bem como no aumento do risco de litíase biliar. Contudo, os efeitos adversos mais graves são os efeitos cardiovasculares: aumento do risco de doença tromboembólica, aparecimento/agravamento de hipertensão arterial, dislipidémias e intolerância à glicose, e o conseqüente aumento do risco de doenças cardiovasculares. Por fim, a literatura refere que os contraceptivos hormonais aumentam o risco de desenvolvimento de determinadas neoplasias, nomeadamente no colo do útero e na mama. Como em relação a qualquer medicamento, a relação benefício-risco terá sempre de ser tida em conta quando se prescreve contraceção hormonal, devendo o princípio da individualização terapêutica ter por base critérios científicos e clínicos mas também pessoais e socioeconómicos. Também no que se refere à contraceção se deve seguir a medicina baseada na evidência: usar toda a informação científica e disponibilizá-la à mulher para que ela, no contexto biopsicossocial em que se insere, possa tomar uma decisão informada no que se refere à sua fertilidade.

Palavras-chave: Contraceção, dislipidémias, medicina baseada na evidência

¹Grupo de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Endereço para correspondência: Margarida Castel-Branco, Grupo de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Coimbra, Portugal

ABSTRACT

Many benefits of the contraceptive pill are recognized in healthy women: regular cycles, without heavy bleeding, without dysmenorrhea and without premenstrual syndrome. But the contraceptive pill can be used for specific therapeutic objectives: treatment of polycystic ovaries, endometriosis, vaginal bleeding disorders and in long term acne, seborrhea, hirsutism and alopecia therapy (contraceptive pills containing ethinyl estradiol and a progestogen with antiandrogenic activity). There is still scientific evidence that the contraceptive pill reduces the risk of appearance of tumors or cysts in the ovary or endometrium.

However the contraceptive pill also has its risks. These being dependent on the dose, it is estimated that in modern low-dose oral contraceptives, they are much less frequent and intense than in the early days of their marketing, but do not fail to manifest themselves. The most common are those that lead to a decrease in physical and/or psychological well-being of women. There is also some scientific evidence that hormonal contraceptives may be involved in the onset / development of benign liver tumors as well as increased risk of gallstones. But the most serious adverse effects are cardiovascular effects: increased risk of thromboembolic disease, onset/worsening of hypertension, dyslipidaemia and glucose intolerance, and the consequent increased risk of cardiovascular disease. Finally, the literature refers that hormonal contraceptives increase the risk of developing certain cancers, especially in the cervix and breast.

As with any drug, the risk-benefit ratio must always be taken into account when prescribing one contraceptive pill, and the principle of therapeutic individualization should be based on scientific and clinical but also personal and socio-economic criteria. Also in regard to contraception we should follow evidence-based medicine: use all the scientific information and make it available to the woman so that she, in the biopsychosocial context in which it appears, can make an informed decision regarding her fertility.

Keywords: Contraception, dyslipidemias, evidence-based medicine

A PÍLULA

Concebida para ajudar as mulheres a controlar a sua própria fertilidade, a pílula contraceptiva, surgida no início dos anos sessenta, tornou-se rapidamente um símbolo da libertação sexual. Foi a pílula contraceptiva que permitiu às mulheres prosseguir as suas carreiras profissionais como nunca lhes tinha sido possível fazer até então; foi a pílula contraceptiva que acelerou todo o movimento feminista em busca da igualdade de direitos entre homens e mulheres; foi a pílula contraceptiva que permitiu o surgimento de novas atitudes face ao sexo.

A pílula contraceptiva é considerada hoje, 50 anos passados desde a sua introdução no mercado no mundo ocidental, o ponto de viragem de toda a moral sexual. Foi com ela que as mulheres passaram a considerar-se donas do seu próprio corpo e do seu futuro; foi com ela que se abriram novas perspectivas e se alteraram as mentalidades relativamente à vida sexual dentro e fora do casamento; foi também com a expansão da contraceção hormonal que o aborto passou a ser visto como uma sequência plausível e lógica nos casos em que aquela falha¹⁻⁴.

A história da pílula não é isenta de controvérsias, mas num aspeto todos estão de acordo: a contraceção hormonal desencadeou, no mundo ocidental de meados do século XX, uma verdadeira revolução social.

Atualmente, a pílula contraceptiva é tomada por milhões de mulheres em todo o mundo. Segundo o 4º Inquérito Nacional de Saúde realizado em Portugal em 2005/2006, estima-se que, entre as mulheres que fazem contraceção, 65,9% utilizem a pílula contraceptiva (56,5% das mulheres entre os 15 e os 55 anos, chegando aos 91% entre os 20 e os 34 anos de idade)⁵.

BENEFÍCIOS DA CONTRACEÇÃO HORMONAL

No verão de 1957, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o medicamento Enovid (0,15 mg mestranol + 9,85 mg noretinodrel, da G. D. Searle) para o tratamento de distúrbios menstruais severos, exigindo na rotulagem a informação de que esse medicamento iria prevenir a ovulação. Menos de dois anos depois desta autorização com fins terapêuticos, mais de meio milhão de mulheres americanas tinha misteriosamente desenvolvido distúrbios menstruais severos e solicitava a prescrição do

Enovid aos seus médicos. Perante tal evidência de utilização off-label deste medicamento, no inverno de 1960 a FDA reviu a autorização de introdução no mercado do Enovid e em maio seguinte aceitou a sua indicação contraceptiva, convertendo-o no primeiro medicamento da história a ser utilizado numa mulher saudável, por tempo indeterminado, com o objetivo de lhe alterar a sua fisiologia (o seu ciclo hormonal sexual)^{6,7}.

São reconhecidos diversos benefícios da contraceção hormonal em mulheres saudáveis. A maioria desses efeitos benéficos resulta simplesmente do facto de, numa mulher que faz contraceção hormonal, não ocorrerem verdadeiros ciclos menstruais. Na verdade, os ovários e o útero estão como que adormecidos, tanto mais quanto maior for a dosagem hormonal do contraceptivo utilizado. Isso origina melhorias na sua qualidade de vida: os ciclos passam a ser regulares, sem hemorragia abundante, sem dismenorreia e sem síndrome pré-menstrual⁸.

Mas a contraceção hormonal pode ser utilizada com objetivos terapêuticos específicos. É o caso do tratamento da síndrome dos ovários poliquísticos. Nesta síndrome, os grandes benefícios da terapêutica hormonal são, para além do efeito contraceptivo, a proteção contra uma hiperestimulação do útero com o consequente desenvolvimento de hiperplasia endometrial e mesmo carcinoma do endométrio, uma maior regularidade dos ciclos e uma supressão da excessiva produção androgénica dos ovários, com consequente melhoria no controlo da seborreia, da acne e do hirsutismo⁹⁻¹¹.

A contraceção hormonal tem também indicação clínica na terapêutica da endometriose, com relevante efeito antidismenorreico. De facto, desde que a mulher não pretenda engravidar, a terapêutica hormonal revela ser uma boa alternativa à cirurgia conservadora. Através da administração crónica de um progestagénio ou de uma associação progestagénio-estrogénio cria-se um meio endócrino adverso, donde resulta uma marcada decidualização, aciclicidade e atrofia de endométrio eutópico e ectópico, para além de uma diminuição da inflamação intraperitoneal. Estes efeitos conseguem manter a endometriose sob controlo clínico enquanto se mantiver a terapêutica hormonal^{9,12}.

A contraceção hormonal pode ainda ser usada no tratamento de diversos distúrbios

hemorrágicos vaginais da mulher quando se pretende obter, ao mesmo tempo, um efeito contraceptivo, desde que não estejam presentes fatores de risco trombofílicos. Ao tratar esses distúrbios, a contraceção hormonal está também a prevenir ou a corrigir uma eventual anemia que possa estar associada^{9,13}.

As pílulas contraceptivas que associam ao etinilestradiol um progestagénio com atividade antiandrogénica – acetato de ciproterona, dienogest, drospirenona ou cloromadinona, ordenados por ordem decrescente de potência antiandrogénica – estão indicadas, para além da contraceção, em terapêuticas a longo prazo de todas aquelas situações clínicas resultantes de um hiperandrogenismo, como sejam especificamente a acne, a seborreia, o hirsutismo e a alopecia. Uma terapêutica a longo prazo com estas substâncias desencadeia também efeitos favoráveis no metabolismo dos lípidos e dos hidratos de carbono, que muitas vezes estão alterados nas situações de hiperandrogenismo¹¹.

Finalmente, ainda no que se refere aos benefícios da contraceção hormonal, e tendo por base o modo de atuação destas substâncias–efeito anovulatório e efeitos atróficos e antiproliferativos sobre o endométrio – pode-se prever que o risco de aparecimento de quistos ou tumores nos ovários ou no útero se encontre diminuído. Vejamos mais pormenorizadamente:

O cancro do ovário é um cancro de baixa prevalência (correspondendo a cerca de 3% de todos os cancros na mulher), mas cuja incidência aumenta com a idade (cerca de metade das mulheres diagnosticadas com cancro do ovário têm 63 ou mais anos de idade nos EUA). Estatísticas americanas preveem que 1 em cada 72 mulheres tenham cancro do ovário em alguma fase da sua vida e que 1 em cada 100 venha a morrer desta neoplasia. Devido às estratégias de rastreio inexistentes, bem como ao facto de estar associado a sintomas não específicos, o seu diagnóstico é tardio em mais de 80% dos casos. O cancro do ovário apresenta-se, por conseguinte, como tendo uma elevada mortalidade. Referente ao ano de 2012, em Portugal, verificaram-se taxas de incidência e de mortalidade por cancro do ovário de 8,2 e 4,4 em cada 100 000 mulheres, respetivamente^{14,15}. Existe evidência científica que permite afirmar que os contraceptivos

hormonais reduzem o risco de desenvolvimento de cancro do ovário e que essa proteção é proporcional à duração do uso dos contraceptivos, embora essa evidência seja menos consistente para o cancro do ovário do tipo mucinoso¹⁶. Sabendo que os contraceptivos hormonais reduzem o risco de cancro do ovário, e sabendo que este cancro não é muito frequente em mulheres jovens, coloca-se a questão de saber por quanto tempo dura essa proteção após a mulher ter deixado de tomar o contraceptivo. Num estudo publicado no Lancet em 2008, a partir de uma análise dos dados individuais de mulheres com cancro do ovário e sem cancro do ovário provenientes de 45 estudos epidemiológicos, estimou-se o risco relativo de cancro do ovário em relação ao uso de contraceptivos hormonais, tendo-se concluído que as mulheres utilizadoras de contraceptivos hormonais apresentam um risco diminuído de cancro do ovário quando comparadas com as não utilizadoras – RR (risco relativo) 0,73 (0,70 – 0,76 IC 95%). Conseguiu estimar-se também que as mulheres utilizadoras de contraceptivos hormonais durante 5 anos reduzem o risco de desenvolvimento de cancro do ovário em 29% se deixaram de tomar o contraceptivo nos últimos 10 anos, em 19% se deixaram de tomar o contraceptivo nos últimos 10-19 anos e em 15% se deixaram de tomar o contraceptivo nos últimos 20-29 anos. O estudo concluiu que quanto maior for o tempo de utilização do contraceptivo maior será a redução no risco de cancro do ovário, que permanece até 30 anos (ainda que se vá atenuando ao longo do tempo) após se ter deixado de tomar o contraceptivo¹⁷.

O cancro do endométrio é o cancro do trato genital mais prevalente e a sua incidência, tal como acontecia com o cancro do ovário, aumenta com a idade (cerca de ¾ dos casos ocorrem em mulheres com 55 ou mais anos nos EUA). Estatísticas americanas preveem que 1 em cada 37 mulheres tenha cancro do endométrio em alguma fase da sua vida. Os sintomas específicos – sangramento vaginal anormal, dor a urinar, dispaneuria, dor pélvica – possibilitam um diagnóstico precoce. Embora bastante prevalente, é um cancro de baixa mortalidade, com cerca de ¾ das mulheres a sobreviverem 5 anos após o diagnóstico. Em Portugal o cancro do endométrio teve, em 2012, uma taxa de incidência de 18 e uma taxa de mortalidade de 3,1 em cada 100 000 mulheres^{15,18}. Existe

evidência científica que permite afirmar que os contraceptivos hormonais reduzem o risco de desenvolvimento de cancro do endométrio para cerca de metade, e que essa redução é tanto maior quanto maior for a duração da utilização dos contraceptivos. A literatura refere ainda que a redução do risco se faz sentir por pelo menos 15 anos após a mulher ter deixado de os tomar, embora esse efeito protetor vá diminuindo ao longo do tempo. Note-se, porém, que há poucos dados relacionados com as formulações mais recentes^{19,20}.

EFEITOS ADVERSOS DA CONTRACEÇÃO HORMONAL

Quando a pílula contraceptiva foi aprovada pela FDA tudo parecia perfeito. Contudo, cedo começaram a aparecer os efeitos adversos. Primeiro aqueles que se suportavam tendo em vista o bem maior da eficácia contraceptiva – náuseas, edemas, aumento de peso, depressão. Mas menos de dois anos após já eram relatados efeitos adversos graves associados à contraceção hormonal – doenças tromboembólicas, acidentes vasculares cerebrais e provavelmente neoplasias. Houve mesmo notificações de mortes por tromboembolismo imputadas à pílula contraceptiva. Contudo, a informação disponível acerca da segurança da pílula era muito escassa. Recorde-se que se estava no início da década de sessenta e que a Farmacovigilância estava a dar os primeiros passos com o desastre da talidomida²¹.

Uma interferência tão significativa sobre o biorritmo da mulher – pode-se encarar a contraceção hormonal como uma verdadeira rutura com o ritmo biológico da natureza feminina – não pode deixar de ter riscos. Sabe-se hoje que os efeitos adversos da contraceção hormonal são dependentes da dose, pelo que se estima que nos contraceptivos orais de baixa dosagem eles sejam bastante menos frequentes e intensos do que nos primórdios da sua comercialização. No entanto, não deixam de manifestar-se.

Os mais frequentes são aqueles que conduzem a uma diminuição do bem-estar físico e/ou psicológico da mulher. Assim, aos estrogénios são normalmente atribuídos efeitos como cefaleias, irritabilidade, fadiga, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, retenção hídrica, congestão varicosa e tensão mamária, enquanto que aos progestagénios se ficam a dever

também cefaleias, tonturas, edema, aumento de peso e alteração reversível da tolerância à glucose. Aos progestagénios com alguma atividade androgénica ficam a dever-se as tendências depressivas, o hirsutismo, a diminuição da libido, o aumento de peso e a acne²².

Há alguma evidência científica de que as hormonas sexuais femininas, nomeadamente as envolvidas na contraceção hormonal, possam estar envolvidas no aparecimento e/ou desenvolvimento de tumores hepáticos benignos, concretamente do adenoma hepatocelular e da hiperplasia focal nodular. No entanto, esta correlação parece ser mais forte quando se consideram os contraceptivos orais de primeira geração, que eram de maior dosagem. Atendendo a que os compostos esteroides conseguem afetar a parede vascular, provavelmente através de um efeito inibitório sobre a biossíntese do colagénio, os tumores hepáticos benignos em mulheres que se encontram a fazer contraceção hormonal têm maior tendência de rutura e hemorragia. Note-se, contudo, que este risco acrescido de desenvolvimento de tumor hepáticos benignos cessa assim que a mulher parar de tomar o contraceptivo²³.

Também a maior extração hepática do colesterol por parte dos estrogénios, com o consequente aumento da razão colesterol/ácidos biliares, diminui a solubilidade do colesterol na bília, fazendo aumentar o risco de litíase biliar²⁴.

Mas os efeitos adversos mais graves são os efeitos cardiovasculares. Por diminuição do fluxo sanguíneo venoso, por aumento da proliferação endotelial venosa e arterial e, ainda, por alterações nas funções das plaquetas e nas proteínas da cascata da coagulação, verifica-se um aumento da coagulabilidade sanguínea com a toma crónica dos contraceptivos hormonais, aumentando o risco de doença tromboembólica. Por outro lado, a estimulação do sistema nervoso simpático, a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona a nível hepático (devido ao aumento do substrato da renina) e a resposta compensatória renal ao edema com retenção de sódio e água facilitam o aparecimento ou agravamento da hipertensão arterial. Juntando a estes efeitos o aumento da arteriosclerose resultante de dislipidémias e de fenómenos de intolerância à glicose causados pela administração conjunta de estrogénios e de

progestagénios observa-se um aumento do risco de doenças cardiovasculares como a angina de peito, o enfarte do miocárdio ou os acidentes vasculares cerebrais nas mulheres que tomam a contraceção hormonal contracetiva^{22,25}. Há estudos que demonstram que o risco de tromboembolismo venoso é 3 vezes superior e que o risco de acidente vascular isquémico é 2 vezes superior em mulheres que fazem contraceção hormonal quando comparadas com mulheres que não a fazem, não se verificando risco acrescido para acidente vascular hemorrágico ou enfarte do miocárdio²⁶. No entanto, outras revisões revelam um aumento de risco de tromboembolismo venoso de 3 vezes para os contracetivos orais combinados de média e baixa dosagem contendo noretisterona, levonorgestrel ou norgestimato, aumentando para 6 vezes o risco quando o progestagénio presente é o desogestrel, o gestodeno, a drospirenona ou a ciproterona. Curiosamente os contracetivos contendo apenas progestagénios não parecem aumentar o risco de tromboembolismo venoso²⁷. Uma explicação possível prende-se com a possibilidade de o risco de tromboembolismo venoso estar dependente da estrogenicidade total do medicamento considerado, sendo esta, por sua vez, dependente não só da quantidade de estrogénio como também do tipo de progestagénio utilizado. Assim, uma maior estrogenicidade conseguida com os progestagénios mais recentes, poderá causar uma maior resistência contra a proteína C ativada e daí resultar um risco de tromboembolismo maior^{27,28}. A evidência também sugere que a via de administração não-oral do etinilestradiol (vaginal ou transdérmica) é mais trombogénica do que a via oral²⁹.

Em fevereiro de 2013 a Agência Europeia do Medicamento (EMA) iniciou a revisão, a pedido da Agência Francesa, dos dados de segurança dos contracetivos orais combinados contendo ciproterona ou outros progestagénios de 3ª e 4ª geração – clormadinona, desogestrel, dienogest, drospirenona, etonogestrel, gestodeno, nomegestrol, norelgestromina, norgestimato – concretamente no que se refere ao risco de tromboembolismo venoso, de tromboembolismo arterial e de casos fatais de embolia pulmonar³⁰⁻³². Em outubro de 2013, a EMA concluiu que os benefícios destes contracetivos orais combinados na prevenção da gravidez

continuam a superar o risco de tromboembolismo venoso, embora este exista e difira consoante o tipo de progestagénio associado. Assim, estima-se que o risco de tromboembolismo venoso em mulheres que não fazem contraceção hormonal e que não estejam grávidas seja de cerca de 2 casos em 10 000 mulheres anualmente, passando para 5 a 7 casos com o levonorgestrel, o norgestimato e a noretisterona; 6 a 12 casos com o etonogestrel e a norelgestromina; 9 a 12 casos com o gestodeno, o desogestrel e a drospirenona; e ainda não se conhece a estimativa com a clormadinona, o dienogest e o nomegestrol³³. No que se refere ao caso concreto da ciproterona utilizada no tratamento da acne, a EMA concluiu que, atendendo ao risco de tromboembolismo, os medicamentos contendo acetato de ciproterona 2 mg e etinilestradiol 35 µg só devem ser utilizados no tratamento da acne moderada a grave em mulheres com doenças andrógeno-dependentes e/ou hirsutismo, em idade reprodutiva, e só quando outros tratamentos para a acne não forem eficazes³⁴.

Por fim, há evidência científica de que os contracetivos hormonais aumentam o risco de desenvolvimento de determinadas neoplasias, nomeadamente no colo do útero e na mama³⁵:

O cancro do colo do útero é o segundo cancro mais comum entre as mulheres, afetando principalmente jovens com idade superior a 18 anos. Tem maior prevalência nos países em vias de desenvolvimento. Os sangramentos vaginais anormais, quando aparecem, podem ser indicadores de um estadio mais avançado da doença. A deteção de lesões cervicais pré-invasivas pode ser feita através da realização periódica de uma citologia cervical, vulgarmente conhecida como Teste do Papanicolau. A positividade para vírus do papiloma humano (HPVs de alto-risco) é condição necessária mas não suficiente para o desenvolvimento desta neoplasia. Em Portugal o cancro do colo do útero teve, em 2012, uma taxa de incidência de 10,8 e uma taxa de mortalidade de 4,9 por 100 000 mulheres^{15,36}. Existe evidência científica que permite afirmar que os contracetivos hormonais aumentam o risco de desenvolvimento de cancro do colo do útero e que, por sua vez, o aumento do risco é tanto maior quanto maior for a duração do uso do contracetivo, começando a deixar de se fazer

sentir logo após a mulher ter deixado de o tomar. Note-se, contudo, que o aumento do risco é superior para o carcinoma *in situ* do que para o cancro invasivo. Pensa-se que o uso de contraceptivos por períodos superiores a 5 anos funcione como sendo um co-fator do HPV, na medida em que os contraceptivos são capazes de provocar, eles próprios, algumas alterações na zona de transformação do colo do útero³⁷. Num estudo publicado no *Lancet* em 2007, que comparava mulheres com cancro do colo do útero com mulheres sem cancro do colo do útero provenientes de 24 estudos epidemiológicos, estimou-se o risco relativo de cancro do colo do útero em relação ao uso de contraceptivos hormonais: mulheres utilizadoras de contraceptivos hormonais (durante 11,1 anos em média) apresentam praticamente o dobro do risco de aparecimento de cancro do colo do útero quando comparadas com não utilizadoras – RR 1,90 (1,69 – 2,13 IC 95%). Note-se, contudo, que as mulheres que fazem contraceção são mais facilmente rastreadas, pelo que o risco pode estar subvalorizado. Conseguiu estimar-se também que as mulheres utilizadoras de contraceptivos entre 5-9 anos, quando comparadas com não utilizadoras, apresentam um RR de 2,82 (1,46 – 5,42 IC 95%) e que mulheres a tomar contraceptivos por 10 ou mais anos, quando comparadas com não utilizadoras, apresentam um RR de 4,03 (2,09 – 8,02 IC 95%). O estudo concluiu que quanto maior for o tempo de utilização do contraceptivo maior será o aumento do risco do cancro do colo do útero e este, por sua vez, será mais elevado enquanto durar a toma do contraceptivo, reduzindo-se bastante assim que se parar de o tomar, não se fazendo mesmo sentir mais ao fim de 10 anos³⁸.

O cancro da mama é um cancro de elevada prevalência na mulher, com 1 em cada 10 mulheres a sofrerem ou virem a sofrer desta doença. É o primeiro cancro mais comum entre as mulheres, principalmente entre mulheres jovens com mais de 20 anos, embora a sua incidência aumente com a idade. Apresenta elevada taxa de mortalidade se não for detetado precocemente. O autoexame dos seios e a realização do exame clínico e da mamografia periodicamente possibilitam um diagnóstico precoce. Referente ao ano de 2012, em Portugal, o cancro da mama apresentou taxas de incidência e de mortalidade em cada 100 000

mulheres de 85,6 e 18,4, respetivamente^{15,39}. Existe evidência científica que permite afirmar que a contraceção hormonal recente ou atual, principalmente se ocorrer antes da primeira gravidez, aumenta o risco de aparecimento de cancro da mama⁴⁰. Num estudo publicado no *Lancet* em 1996, a partir da comparação de resultados entre mulheres com cancro da mama e sem cancro da mama provenientes de 54 estudos epidemiológicos, estimou-se o risco relativo de cancro da mama em relação ao uso de contraceptivos hormonais: mulheres utilizadoras de contraceptivos hormonais, quando comparadas com mulheres não utilizadoras, apresentam um risco mais elevado de desenvolverem cancro da mama – RR 1,24 (1,15 – 1,33 IC 95%). A contraceção hormonal aumenta o risco de cancro da mama particularmente em mulheres com menos de 35 anos e que começaram a tomar a pílula antes dos 20 anos. Ao fim de 10 anos de se ter parado de tomar a pílula o risco é semelhante entre utilizadoras antigas e não utilizadoras. Este estudo estimou ainda que mulheres utilizadoras de contraceptivos que começaram a usá-los antes do 1º filho têm um risco aumentado de desenvolverem cancro da mama – RR 1,33 e RR 1,36 se a última toma foi há 1-4 anos. Este estudo associa também uma menor dose hormonal a um maior risco de cancro da mama, provavelmente devido à utilização de progestagénios mais potentes⁴¹. Uma outra meta-análise publicada em 2006 por Kahlenborn e colaboradores estima a probabilidade de desenvolvimento de cancro da mama em relação ao uso de contraceptivos a partir de 34 estudos epidemiológicos tipo caso-controlo que foram realizados a partir de 1980, data a partir da qual diversas mudanças sociais levaram a que se comesse a tomar a pílula cada vez mais cedo, antes do primeiro filho, e cada vez durante mais tempo. O estudo concluiu que as utilizadoras de contraceptivos têm um risco pequeno, mas com significado estatístico, de desenvolverem cancro da mama quando comparadas com as não utilizadoras – OR (Odds Ratio) 1,19 (1,09 – 1,29 IC 95%); as utilizadoras de contraceptivos antes da primeira gravidez estão mais associadas ao risco de cancro da mama do que as não utilizadoras – OR 1,44 (1,28 – 1,62 IC 95%); as utilizadoras de contraceptivos que usaram o contraceptivo por 4 ou mais anos antes da primeira gravidez têm um

risco ainda maior de desenvolverem cancro da mama quando comparadas com as não utilizadoras – OR 1,52 (1,26 – 1,82 IC 95%); as utilizadoras de contraceptivos antes da primeira gravidez estão mais associadas ao risco de cancro da mama do que as utilizadoras só após a primeira gravidez – OR 1,15 (1,06 – 1,26 IC 95%); as utilizadoras de contraceptivos nulíparas estão associadas a um risco de cancro da mama, quando comparadas com as não utilizadoras, bastante inferior ao das mulheres que tomaram contraceptivos antes da primeira gravidez mas que depois tiveram filhos – OR 1,24 (0,92 – 1,67 IC 95%)⁴².

PRÓS E CONTRAS DA CONTRACEÇÃO

Como em relação a qualquer medicamento, a relação benefício-risco terá sempre de ser tida em conta quando se prescreve contraceção hormonal. E tal como as boas práticas de medicina hoje defendem, o doente deve participar na decisão terapêutica, devendo o princípio da individualização terapêutica ter por base critérios científicos e clínicos mas também pessoais e socioeconómicos⁴³.

O caso da contraceção é único: há um medicamento mas não há uma doença; há um objetivo a atingir mas não há uma disfunção a regularizar. A relação benefício-risco revela-se, por conseguinte, necessariamente delicada: a que é que a mulher estará disposta a submeter-se para conseguir controlar a sua fertilidade? Veja-se o exemplo das neoplasias: mulheres com história pessoal e/ou familiar de cancro ou com suscetibilidade genética para o cancro são consideradas de elevado risco para a contraceção hormonal, mas mulheres de baixo risco até podem tirar algum benefício protetor contra algumas neoplasias como acabou de ser referido. A “idade das trevas” do século passado, na qual as mulheres eram sujeitos passivos do fenómeno da reprodução, deu lugar, no mundo contemporâneo, à “idade do ofuscamento”, em que é possível à mulher, assumindo-se dona do seu próprio corpo, separar reprodução de sexualidade.

A medicina baseada na evidência revela-se como sendo o método que melhor permite usar a informação disponível para tomar decisões no melhor interesse do doente. Também no que se refere à contraceção nos parece ser esse o melhor caminho a seguir: usar toda a informação científica e disponibilizá-la à mulher

para que ela, no contexto biopsicossocial em que se insere, possa tomar a melhor decisão no que se refere à sua fertilidade. E, já agora, para que possa envolver o companheiro nessa decisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Denisov BP, Sakevich VI, Jasilioniene A. Divergent Trends in Abortion and Birth Control Practices in Belarus, Russia and Ukraine. *PLoS ONE* 2012; 7(11): e49986. doi: 10.1371/journal.pone.0049986.
2. Dueñas JL, Lete I, Bermejo R, Arbat A, Pérez-Campos E, Martínez-Salmeán J, Serrano I, Doval JL, Coll C. Trends in the use of contraceptive methods and voluntary interruption of pregnancy in the Spanish population during 1997–2007. *Contraception* 2011; 83: 82–87.
3. Churchill D, Allen J, Pringle M, HippisleyCox J, Ebdon D, Macpherson M, Bradley S. Consultation patterns and provision of contraception in general practice before teenage pregnancy: case-control study. *BMJ* (2000); 321: 486-489.
4. Rowlands S. Contraception and abortion. *J R Soc Med* 2007; 100: 465–468.
5. Instituto Nacional de Estatística, I.P., Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006. Lisboa, 2009.
6. The Pill – American experience. Available on: <http://www.pbs.org/wgbh/amex/pill/timeline/timeline2.html> (19.05.2014)
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Available on: <http://www.fda.gov/about/fda/whatwedo/history/productregulation/selectionsfromfdliupdateseriesonfdahistory/ucm092009.htm> (11.11.2014)
8. Schulman LP. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *Am. J. Obst. Gynecol.* 2011; 205 (4): suppl. S4-S8.
9. The ESHRE Caproi Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Human Reproduction* 2001; 16 (7): 1527-1535.
10. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin. Epidemiol.* 2014; 6: 1-13.
11. Schindler AE. Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. *Eur. J. Obstet Gynecol. Reproductive Biol.* 2004; 112: 136-141.

12. Streuli I, de Ziegler D, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Batteux F, Chapron C. An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(3): 291-305.
13. Pinkerton JV. Pharmacological therapy for abnormal uterine bleeding. *Menopause.* 2011; 18(4): 453-461.
14. American Cancer Society. Available on: <http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/index> (11.11.2014)
15. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Available on: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=620> (11.11.2014)
16. Sueblinvong T, Carney ME. Current Understanding of Risk Factors for Ovarian Cancer. *Curr. Treatment Options Oncol.* 2009; 10: 67-81.
17. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet.* 2008; 371: 303-314.
18. American Cancer Society. Available on: <http://www.cancer.org/cancer/endometrialcancer/index> (11.11.2014)
19. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, Ghissassi F. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet* 2005; 6: 552-553.
20. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, Huschmand A, Heyl W. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2000; 7: 227-242.
21. The Pill – American experience. Available on: http://www.pbs.org/wgbh/amex/pill/peoplevents/e_effects.html (11.11.2014)
22. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology.* 11th edition. The McGraw-Hill Companies Inc., 2009. Chapter 40.
23. La Vecchia C, Tavani A. Female hormones and benign liver tumours. *Dig. Liver Dis.* 2006; 38(8): 535-536.
24. Wang HH, Liu M, Clegg DJ, Portincasa P, Wang DQ. New insights into the molecular mechanisms underlying effects of estrogen on cholesterol gallstone formation. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1791(11):1037-1047.
25. Rosing J, Curvers J, Tans G. Oral contraceptives, thrombosis and haemostasis. *Eur. J. Obstet Gynecol. Reproductive Biol.* 2001; 95: 193-197.
26. Urrutia RP, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Risk of Acute Thromboembolic Events With Oral Contraceptive Use – A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 380-389.
27. Lidegaard Ø, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 2012; 91: 769-778.
28. Blanco-Molina MA, Lozano M, Cano A, Cristobal I, Pallardo LP, Lete I. Progestin-only contraception and venous thromboembolism. *Thrombosis Res.* 2012; 129: e257-e262.
29. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: An epidemiological update. *Best Practice Res. Clin. Metabol.* 2013; 27: 25-34.
30. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Circular Informativa nº 021/CD/8.1.7. de 08 /02/2013 – Contraceptivos hormonais – Início da revisão de segurança.
31. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Circular Informativa nº 022/CD/8.1.7. de 08/02/2013 – Acetato de ciproterona 2 mg + Etilnilestradiol 35 µg – Início da revisão de segurança.
32. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Circular Informativa nº 174/CD/8.1.7. de 18 /07/2013 – Contraceptivos Hormonais Combinados – resumo da informação de segurança.
33. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Circular Informativa nº 268/CD/8.1.7. de 26 /11/2013 – Contraceptivos Hormonais Combinados – confirmação das recomendações do PRAC.
34. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Circular Informativa nº 116/CD/8.1.7. de 31/05/2013 – Acetato de ciproterona 2 mg + Etilnilestradiol 35µg – Conclusão da revisão.
35. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy 2007; volume 91.
36. American Cancer Society. Available on:

<http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailed-guide/index> (11.11.2014)

37. Moreno V, Xavier Bosch F, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM, Herrero R, Franceschi S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085- 1092.

38. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370: 1609-1621.

39. American Cancer Society. Available on: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailed-guide/index> (11.11.2014)

40. Russo J, Fu Hu Y, Silva IDC, Russo IH. Cancer Risk related to Mammary Gland Structure and development. *Microscopy Res. Tech.* 2001; 52: 204-223.

41. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347 (9017): 1713-1727.

42. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral Contraceptive Use as a Risk Factor for Premenopausal Breast Cancer: A Meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (10): 1290-1302.

43. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *Evid. Based Med.* 2002; 7: 36-38