

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS

**O EFEITO DA SUSPENSÃO DOS
ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS SOBRE
A PRESSÃO ARTERIAL EM MULHERES HIPERTENSAS**

Jaqueline Neves Lubianca

Orientador: Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs
Co-orientador: Prof^a. Dra. Leila Beltrami Moreira

Tese de Doutorado apresentada no
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas
para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Porto Alegre
2003

Dedicatórias

Ao meu marido, José Faibes, pelo amor e pelo exemplo de dedicação à profissão e à família.

Aos meus filhos, João Pedro e Marcelo, que me ensinaram o amor sem limites.

Aos meus pais, Iran e Beatriz, por me transmitirem o valor da educação, do conhecimento e da vida.

À Cristiane, minha irmã, motivo de grande orgulho.

Às minhas afilhadas, Paula e Débora, pela alegria que representam.

1,Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs, pelo estímulo ao meu desenvolvimento como médica e pesquisadora.

À Prof^a. Lenita Wannmacher, pela amizade e pela oportunidade inicial de fazer parte do grupo de Farmacologia.

À Dra. Leila Moreira, pela disponibilidade e participação na análise e interpretação dos resultados.

Ao Dr. Miguel Gus, pela sua colaboração no formato final dessa tese.

A todos os médicos, doutorandos, acadêmicos e funcionários que trabalharam ou ainda trabalham no Ambulatório de Hipertensão, pela coleta fiel e sistemática de dados, o que me permitiu uma produção científica de qualidade.

Sumário

1. Abreviaturas.....	5
2. Introdução.....	6
3. Revisão da base teórica.....	8
3.1- História dos Anticoncepcionais Orais.....	8
3.2- Classificação e Composição dos Anticoncepcionais Orais	10
3.3- Mecanismos através dos quais os Anticoncepcionais Orais podem elevar a Pressão Arterial	12
3.4- Definição de Hipertensão Arterial Sistêmica.....	18
3.5- Evidências da Associação entre o Uso de Anticoncepcionais Orais e o Desenvolvimento e/ ou Agravamento de Hipertensão Arterial Sistêmica.....	21
4- Justificativa para Pesquisa.....	32
5- Hipótese conceitual.....	35
6- Referências Bibliográficas.....	36
7-Artigo em Inglês.....	46
8- Artigo em Português.....	63
9- Anexos.....	82
Anexo I – Ficha I: Dados Básicos.....	83
Anexo II – Ficha II: Seguimento.....	85

1. Abreviaturas

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

PA - Pressão arterial

PAS - Pressão arterial sistólica

PAD - Pressão arterial diastólica

AO - Anticoncepcionais orais

AVE – Acidente Vascular Cerebral

DIU - Dispositivo intra-uterino

MAPA - Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

OMS - Organização Mundial da Saúde

HDL - High Density Lipoprotein (Lipoproteína de Alta Densidade)

LDL - Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de Baixa Densidade)

SBP - Systolic blood pressure

DBP - Dyastolic blood pressure

OCP - oral contraceptives

IUD – Intrauterine Device

2. Introdução

Em 1960, o primeiro anticoncepcional oral – Enovid® – foi aprovado para uso nos Estados Unidos (1). A partir de então, inúmeras preparações, contendo diferentes dosagens, novos progestogênios e variadas formas de administração, foram lançadas no mercado farmacêutico.

Devido sua alta eficácia, facilidade de administração e baixo custo, os contraceptivos orais alcançaram ampla divulgação, tornando-se rapidamente o método de anticoncepção reversível mais amplamente empregado. Estimativas indicam que cinco anos após a descoberta desses compostos, aproximadamente 5 a 20 milhões de mulheres em todo o mundo tornaram-se usuárias regulares de anticoncepcionais orais (2).

Nos Estados Unidos, cerca de 59% (34,5 milhões) das mulheres entre 15 a 44 anos estão em uso de algum método contraceptivo. Os métodos mais freqüentemente empregados, em 1990, foram a esterilização definitiva e os anticoncepcionais orais em proporções similares (30% versus 29% de adeptas) (3). Atualmente, estima-se que 15 milhões de mulheres norte-americanas são usuárias de anticoncepcionais orais (4).

No Brasil, 53 a 59% das mulheres casadas adotam alguma forma de anticoncepção. Na região nordeste, contraceptivos orais e esterilização definitiva são os métodos mais amplamente utilizados, correspondendo a 85% de todas as formas de anticoncepção (5). Em uma amostra representativa de Porto Alegre, 81,8% (n = 342) das mulheres em idade reprodutiva usavam anticoncepcionais orais (6).

Alguns efeitos adversos dos contraceptivos orais contra-indicam-nos absoluta ou relativamente (7). Há várias tentativas de reduzir a incidência de efeitos indesejáveis com o uso de contraceptivos orais, entre elas a redução de doses, as reformulações de combinações hormonais e o emprego de novos progestogênios. Entretanto, alguns efeitos adversos ainda persistem e dificilmente serão de todo eliminados.

O aumento dos níveis pressóricos está entre os efeitos adversos comumente referidos (8-15), e a HAS é, muitas vezes, citada como contra-indicação relativa ao uso desses agentes (16-19). Estima-se que 1/3 dos adultos brasileiros tenha hipertensão arterial. Nos Estados Unidos, a HAS atinge aproximadamente 50 milhões de indivíduos e, no mundo, quase 1 bilhão de indivíduos. À medida que a população envelhece, a prevalência de hipertensão aumenta ainda mais (20). Resultados do Framingham Heart Study sugerem que indivíduos normotensos aos 55 anos de idade ainda têm 90% de risco de desenvolver HAS ao longo da vida (20). Em Porto Alegre, um estudo de base populacional encontrou uma prevalência de doença de 29,2% para valores diagnósticos de pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivos (6).

Assim, o amplo emprego dos anticoncepcionais orais como método contraceptivo, a elevada prevalência de hipertensão arterial sistêmica e a possibilidade de os primeiros determinarem aumento da pressão arterial justificam a investigação sobre o tema e sobre o potencial efeito terapêutico da restrição de contraceptivos.

3. Revisão de base teórica

3.1. História dos anticoncepcionais orais

Em 1897, ocorreram os primeiros experimentos envolvendo anticoncepcionais. Beard postulou que o corpo lúteo do ovário, secretor de progesterona, era responsável pela inibição da ovulação durante a gravidez (21). Subseqüentemente, modelos animais confirmaram a ação anovulatória desse hormônio (22). Demonstrou-se que a administração parenteral de progesterona também resultava em anovulação em mulheres (21).

Em paralelo, estudos envolvendo estrogênios demonstraram que esses hormônios também eram capazes de bloquear a ovulação, mas não em ciclos sucessivos, efeito descrito como "fenômeno de escape".

Em 1950 foi desenvolvido o processo de conversão de esteróides anel-A aromáticos, como a estrona, em compostos 19-nor-esteróides. Nesse período, o laboratório Searle interessou-se pela questão, dando início a várias pesquisas envolvendo a síntese de esteróides, com o objetivo de encontrar um composto de elevada eficácia anovulatória e de caráter reversível.

Em 1956, Rock e colaboradores (23) publicaram os resultados de suas pesquisas com esteróides derivados da 19-nortestosterona (progestogênios) em 50 mulheres férteis. Tais compostos foram administrados em diferentes doses (5 a 50 mg), por via oral, entre o 5º e o 25º dia do ciclo menstrual. A incidência de ovulação, na vigência das duas doses, foi comparada com aquela verificada em ciclos espontâneos (controles) da mesma paciente. Foi

verificado que 100% dos ciclos controles eram ovulatórios, enquanto índices negativos ou duvidosos de ovulação foram encontrados na maioria dos ciclos de tratamento, independente da dose empregada. Apesar de uma adequada freqüência de coito, nenhuma da mulher engravidou no período de tratamento.

Entretanto, o uso isolado de progestogênios resultou em elevada freqüência de sangramentos intermenstruais. Rock, baseando-se nos achados das biópsias endometriais (23), sugeriu adição de estrogênios para manutenção do endométrio (24).

Assim, o primeiro anticoncepcional oral, Enovid®, era composto por comprimidos de 10 mg de noretinodrel e cerca de 1,5% de mestranol (3-metil éter etinilestradiol) (24). Efeito inibitório sobre a função gonadotrófica foi proposto como provável mecanismo de ação desses agentes (25).

O primeiro estudo clínico com Enovid®, um estudo de casos e controles, foi realizado em San Juan, Porto Rico. Envolveu 221 mulheres com menos de quarenta anos de idade, com um ou mais filhos, que usaram o fármaco por um a nove meses. Um total de 46 pacientes/ano foi atingido. Os resultados foram surpreendentes: 100% de eficácia em prevenir a gestação. Apenas 17% das pacientes experimentaram efeitos adversos, sendo os mais comumente referidos: tontura, náuseas e cefaléia, que freqüentemente melhoravam ou desapareciam com a continuação do tratamento (26).

Baseado nessas evidências, o Enovid® foi consagrado como método contraceptivo. Em 1960, a "pílula" (como ficou conhecido posteriormente) foi aprovada para uso nos Estados Unidos (21). O segundo anticoncepcional oral desenvolvido foi liberado dois anos após o

Enovid® e, a partir de então, inúmeras preparações, contendo diferentes dosagens, novos progestogênios e variadas formas de administração, foram lançadas no mercado farmacêutico.

3.2. Classificação e composição dos anticoncepcionais orais

A grande maioria dos contraceptivos orais utilizados é formulada a partir de esteróides sintéticos. Consistem em diferentes combinações de etinilestradiol com progestogênios derivados da 19-nortestosterona (noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, norgestrel e levonorgestrel) ou com progestogênios de menor poder androgênico (desogestrel, norgestimato e gestodene).

Os contraceptivos mencionados acima são ditos combinados, e podem ser monofásicos – se a concentração de estrogênio e progestogênio for constante em todo ciclo – ou multifásicos – se a concentração de um ou de ambos os hormônios variar durante o ciclo. Ainda existem as formulações que contêm apenas o progestogênio, as chamadas "mini-pílulas", introduzidas em 1972. A tabela 1 resume as diversas apresentações dos anticoncepcionais atualmente disponíveis no Brasil (7).

Os contraceptivos originais continham uma concentração hormonal muito superior a necessária para sua ação farmacológica. Essa formulação resultava em uma elevada frequência de efeitos adversos menores (mastalgia, edema e aumento de peso), porém suficientemente importantes a ponto de determinar a descontinuação do fármaco. Várias modificações foram introduzidas desde a descoberta desses agentes, objetivando atingir as menores doses eficazes na inibição da ovulação.

Atualmente, os contraceptivos que possuem 50 µg ou mais de etinilestradiol são considerados anticoncepcionais de primeira geração, sendo excepcionalmente empregados. Aqueles que contêm menos de 50 µg de estrogênio, ditos de segunda geração, são os mais amplamente prescritos. Os de terceira geração são compostos relativamente recentes que empregam baixas doses de estrogênios combinadas com progestogênios de menor poder androgênico, como o gestodene e o desogestrel. Em 2000, foram lançados anticoncepcionais orais combinados, contendo doses ainda menores de etinilestradiol (15 µg) em associação a 60 µg de gestodeno (27).

Tabela 1: Componentes e Concentrações dos Diferentes Tipos de Anticoncepcionais Orais (7)

TIPOS	ESTROGÊNIO	μg	PROGESTOGÊNIO	mg
Combinados				
Monofásicos	Etinilestradiol	35	acet.de ciproterona	2
	Etinilestradiol	50	Levonorgestrel	0,25 e 0,5
	Etinilestradiol	30	Levonorgestrel	0,15
	Etinilestradiol	35 e 50	Diacetato de etinodiol	1
	Etinilestradiol	35	Noregestimato	0,25
	Etinilestradiol	20 e 30	acetato de noretindrona	1 ou 1,5
	Etinilestradiol	30	Gestodeno	0,075
	Etinilestradiol	20 e 30	Desogestrel	0,15
	Etinilestradiol	15	Gestodeno	0,06
	Bifásicos	Mestranol	50	Noretindrona
Etinilestradiol		35	Noretindrona	0,5 e 1
Trifásicos	Etinilestradiol	30; 40; 30	Levonorgestrel	0,05; 0,075; 0,125
	Etinilestradiol	35	Noretindrona	0,5; 0,75; 1
	Etinilestradiol	35	Norgestimato	0,18; 0,215; 0,25
Progestogênicos				
			acetato de noretindrona	0,35
			Levonorgestrel	0,075
			Desogestrel	0,075

3.3. Mecanismos através dos quais os anticoncepcionais orais podem elevar a pressão arterial.

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de hipertensão relacionada ao uso de anticoncepcionais orais combinados ainda não estão claramente elucidados.

A maioria das publicações aponta para a ativação do sistema renina-angiotensina (28-30). A secreção e o armazenamento de renina é função do aparelho justaglomerular renal,

constituído por células justa-glomerulares, células da mácula densa e células mesangiais. As primeiras são células musculares lisas, presentes na túnica média da arteríola aferente, contendo elementos contráteis e grânulos de renina. Devido a sua localização, agem como "barrorreceptores" intra-renais, sendo a secreção de renina inversamente proporcional à pressão na parede da arteríola ou à sua distensão. Essas células recebem importante inervação do sistema nervoso adrenérgico, respondendo também aos seus comandos. Já as células da mácula densa são células tubulares renais situadas no final da alça de Henle e no começo do túbulo distal do néfron. As mesmas são sensíveis ao fluxo de sódio que percorre o túbulo, determinando uma maior secreção de renina quando uma menor quantidade de sódio foi reabsorvida. As células mesangiais não exercem nenhum papel no controle da secreção da renina.

A renina age como uma enzima (proteínase) que cataliza a liberação da angiotensina I de seu precursor, o angiotensinogênio (também denominado substrato de renina). À medida que percorre a circulação sanguínea, a angiotensina I é transformada em angiotensina II pelas células endoteliais. A angiotensina II interage com receptores presentes no tecido muscular liso vascular e o córtex da adrenal, através do que exerce seus efeitos pressores (31).

Em experimento animal, foi demonstrado que os estrogênios são capazes de modular a expressão do gene do angiotensinogênio de um modo tecido-específico, aumentando em duas vezes sua expressão no fígado e em três vezes nos rins (32).

McAreevey, em um estudo com seis pacientes com hipertensão desencadeada pelo uso de AO e seis com hipertensão essencial, encontrou concentrações de substrato de renina

e de angiotensina II significativamente superiores nas usuárias de anticoncepcionais orais. A atividade da renina plasmática foi similar e estava dentro dos limites da normalidade nos dois grupos (33).

Cain e colaboradores também encontraram elevação dos níveis de substrato de renina e de angiotensina II em usuárias de contraceptivos e demonstraram uma correlação inversa entre os níveis de angiotensina II e a concentração da renina plasmática. Os autores sugerem que esse provável feedback negativo seja um mecanismo compensatório renal que opera para minimizar alterações na atividade da renina durante oscilações do seu substrato. A falha deste mecanismo pode explicar o desenvolvimento de hipertensão em algumas usuárias (34).

As alterações hemodinâmicas observadas com o uso de contraceptivos também apontam para o sistema renina-angiotensina-aldosterona na gênese da hipertensão arterial. Há um aumento significativo do volume plasmático e do débito cardíaco após dois a três meses de uso dos anticoncepcionais orais (35). Também se verifica uma maior absorção de sódio com estrogênios e anticoncepcionais orais combinados (36). Tais constatações apontam para uma hipertensão secundária à sobrecarga de volume.

Outra explicação seria que mulheres usuárias de estrogênios, suscetíveis ao desenvolvimento de hipertensão, apresentariam uma deficiência no metabolismo periférico da angiotensina II, e a elevação da pressão arterial resultaria diretamente da atividade pressórica dessa substância.

A hipótese de que os estrogênios seriam isoladamente responsáveis pela alteração da

pressão arterial é contestada quando se avaliam ensaios clínicos, pois diferentes concentrações do hormônio não parecem determinar alterações significativas na pressão arterial.

Em 1989, a OMS publicou os resultados de um ensaio clínico duplo-cego envolvendo 680 mulheres, que foram alocadas aleatoriamente para receber anticoncepcionais orais, contendo 30 ou 50 μg de etinilestradiol e 250 mg de levonorgestrel. Não houve diferença significativa na variação da pressão arterial nem na probabilidade de desenvolver hipertensão arterial sistêmica no período de um ano entre usuárias de 30 ou 50 μg de estrogênios. Entretanto, os intervalos de confiança foram bastante amplos, indicando poder estatístico de somente 56% para detectar uma diferença de cerca de 2 mmHg entre os grupos (37).

Assim, até o momento, nenhuma relação causa-efeito entre o grau de ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica em usuárias de anticoncepcionais orais foi claramente demonstrada.

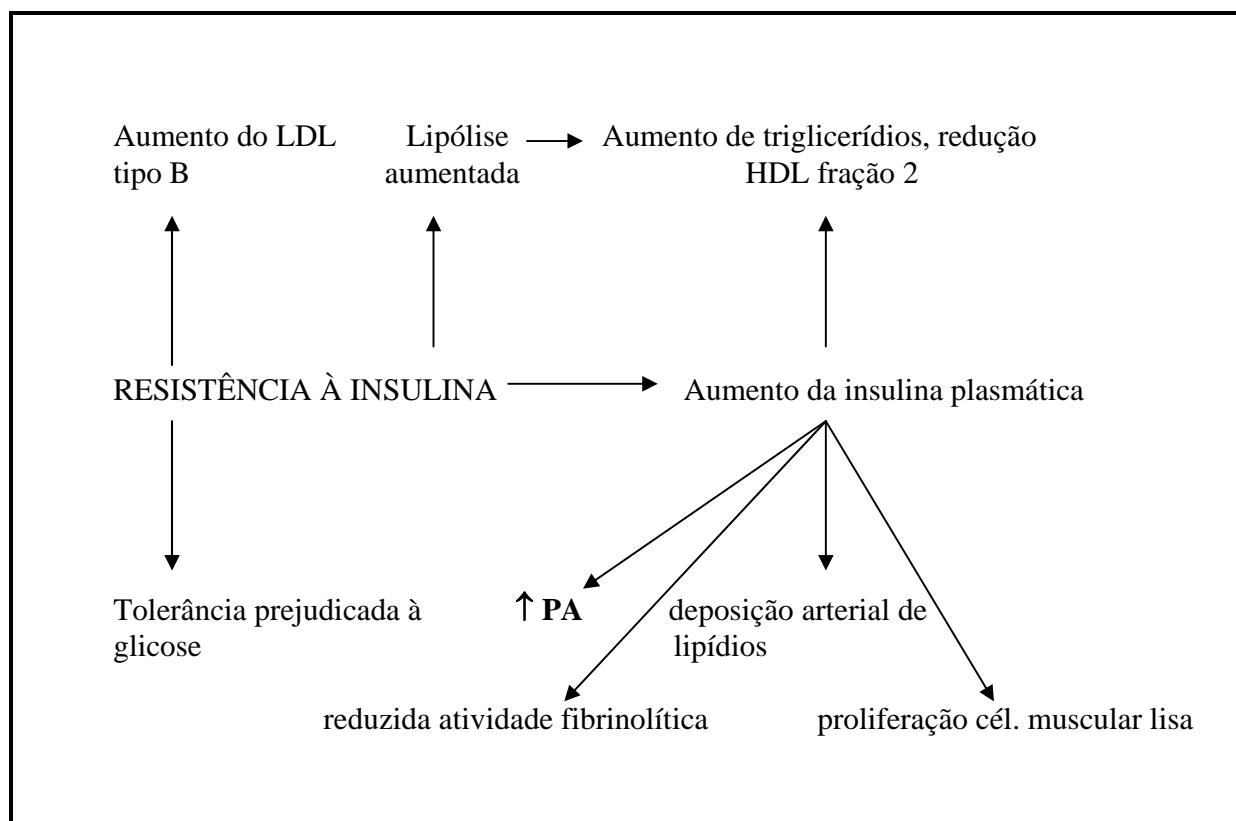
Um mecanismo hormonal também foi hipotetizado. Há muitas evidências de que distúrbios metabólicos são fator de risco maiores para o desenvolvimento de doença cardiovascular.

Apesar de os distúrbios do metabolismo do colesterol serem definitivamente considerados os mais importantes, há uma tendência recente sugerindo que eles sejam apenas parte de uma alteração metabólica mais complexa que inclui o metabolismo dos carboidratos e o sistema hemostático (38). Entre os constituintes dessa "síndrome metabólica", estão baixos níveis de lipoproteína de alta-densidade (principalmente a

subfração 2), altas concentrações de triglicerídios, tolerância prejudicada à glicose, hiperinsulinemia, hipertensão e altos níveis do fator antitrombolítico, inibidor-1 do ativador do plasminogênio. Todos esses fatores estão implicados na gênese da doença cardiovascular, porém a hiperinsulinemia tem sido apontada como fator de risco independente para o desenvolvimento de aterosclerose em vários estudos prospectivos (39). O mecanismo proposto seria o estímulo à proliferação das células musculares lisas e à deposição de lipídios na parede arterial.

Considerações teóricas e estudos experimentais embasam a possibilidade de que os distúrbios anteriormente descritos resultem de uma resistência aumentada dos tecidos à ação da insulina, dando origem ao termo "síndrome de resistência à insulina" (Síndrome X) ⁴⁰. O diagrama apresentado no quadro 1 ilustra essas inter-relações (38).

Quadro 1: Síndrome de Resistência à Insulina e Doença Coronariana: inter-relações entre múltiplos fatores de risco para doença cardíaca coronariana (38)



Alguns anticoncepcionais orais combinados podem determinar resistência à insulina. Elevados níveis de insulina plasmática foram verificados após teste de sobrecarga de glicose oral em mulheres que usaram anticoncepcionais orais de baixa dosagem durante três e seis meses (41). Teoricamente, elevadas concentrações de insulina plasmática poderiam determinar elevação da pressão arterial através do aumento da atividade simpática e retenção de sódio (39, 42).

Adicionalmente, há evidências de que os progestogênios possam elevar a pressão arterial ou potencializar o efeito dos estrogênios (43, 44).

Os progestogênios, comumente presentes nos contraceptivos orais, derivados da 19-nortestosterona (gononas e estronas), apresentam algum grau de atividade mineralocorticóide, resultando em retenção de sódio (45). Postulam-se que formulações que contenham gononas (gestodene, desogestrel e norgestimato) tenham um efeito relativamente menor sob a pressão arterial. As gononas possuem maior afinidade pelos receptores de progesterona do que as estronas (levonorgestrel), resultando em uma menor incidência de efeitos adversos mediado pelos andrógenos (46).

3.4. Definição de Hipertensão Arterial Sistêmica

A HAS pode ser definida de acordo com diferentes critérios. O conceito operacional de hipertensão baseia-se nas cifras pressóricas, classificando os pacientes em três níveis de hipertensão: leve, moderada e grave. Tal conceito deriva de grandes coortes que verificaram, através de seguimento ao longo do tempo, a associação entre o aumento da pressão arterial e a maior incidência de morbi-mortalidade cardiovascular (47-49). Mais recentemente, uma análise conjunta de estudos de coorte, englobando aproximadamente 1 milhão de indivíduos, indica que existe uma relação contínua entre os níveis sistólicos, a partir de 115 mmHg, e diastólicos, a partir de 75 mmHg, e a ocorrência de eventos cardiovasculares (50).

Outro critério, considerando-se a necessidade da dicotomização do normal e anormal, usualmente empregado na prática clínica, foi adotado por Kaplan. Esse critério leva em conta a evidência oriunda dos grandes ensaios clínicos que avaliaram o efeito do tratamento anti-hipertensivo na morbi-mortalidade cardiovascular (51-53) e define hipertensão arterial como níveis de pressão arterial a partir dos quais os benefícios da intervenção suplantam riscos e custos (54,55). Os benefícios referidos são redução na incidência de acidentes vasculares cerebrais, de cardiopatia isquêmica, de insuficiência cardíaca e de nefropatia. Globalmente,

existem evidências associando o tratamento anti-hipertensivo com a diminuição de mortalidade de causa cardiovascular, independentemente do estágio da hipertensão (49). Os riscos são aqueles secundários aos efeitos adversos dos tratamentos medicamentosos, além da interferência na qualidade de vida do paciente (31).

Vários comitês estabeleceram critérios diagnósticos de HAS. O mais amplamente utilizado é o do Joint National Committee Norte-Americano (JNC) (56,57). Desde o sexto relatório do JNC em 1997 (56) (tabela 2), vários ensaios clínicos de grande porte foram publicados, o que motivou uma nova reunião de consenso em maio de 2003, quando foi formulada uma classificação mais simples para hipertensão e orientações mais úteis para o atendimento aos pacientes .

O sétimo relatório do JNC (57) define hipertensão-estágio 1 PAS igual ou maior que 140mmHg ou PAD igual ou maior que 90 mmHg (tabela 3). A principal diferença em relação ao relatório anterior é a criação de uma nova categoria originada a partir dos dados da metanálise citada anteriormente: é denominada pré-hipertensão e engloba pacientes com níveis pressóricos que determinam maior risco de progressão para hipertensão e que já necessitam de modificações no estilo de vida. Por exemplo, pacientes com PA, entre 130/80 mmHg e 139/89 mmHg, apresentam uma chance duas vezes maior de se tornarem hipertensos do que pacientes com valores menores. Outras modificações foram a unificação, no estágio 2, dos estágios 2 e 3 de hipertensão da classificação anterior e a consideração de que PAS maior do que 140 mmHg é fator de risco cardiovascular mais importante do que o valor da PAD em pacientes com mais de 50 anos.

Tabela 2. Classificação da pressão arterial em adultos maiores de 18 anos, conforme o relatório de 1997 do JNC VI (56)

CLASSIFICAÇÃO	SISTÓLICA(mmHg)	DIASTÓLICA(mmHg)
Ótima	< 120	<80
Normal	< 130	< 85
Normal alta	130 - 139	ou 85 - 89
Hipertensão		
Estágio 1 (leve)	140 - 159	ou 90 - 99
Estágio 2 (moderada)	160 - 179	ou 100 - 109
Estágio 3 (severa)	≥ 180	ou ≥ 110

Tabela 3. Classificação da pressão arterial em adultos maiores de 18 anos, conforme o relatório de maio de 2003 do JNC 7 (57)

CLASSIFICAÇÃO	SISTÓLICA(mmHg)	DIASTÓLICA(mmHg)
Normal	< 120	e <80
Pré-hipertensão	120 - 139	ou 80 - 89
Hipertensão estágio 1	140 - 159	ou 90 - 99
Hipertensão estágio 2	≥ 160	ou ≥ 100

Apesar de a hipertensão ser essencial na maioria das vezes, uma causa específica para mesma pode ser detectada em uma proporção variável dos casos. Considerando-se somente causas clássicas de hipertensão secundária, as estimativas variam entre 1 e 5%, na dependência do cenário em que os dados são coletados. Se for entendido, entretanto, que obesidade e abuso de álcool podem também ser causas primárias de hipertensão, uma grande proporção dos casos de hipertensão essencial deixaria de sê-lo. A forte associação entre o abuso de etanol e a prevalência de HAS foi demonstrada em Porto Alegre (58) . Excesso de obesidade, especialmente se medida pela circunferência da cintura, é outro fator de risco importante para prevalência (59) e incidência de hipertensão em Porto Alegre (60).

3.5. Evidências da associação entre o uso de anticoncepcionais orais e o desenvolvimento ou agravamento de Hipertensão Arterial Sistêmica.

As primeiras evidências da associação entre uso de anticoncepcionais orais e desenvolvimento de hipertensão surgiram logo nos primeiros anos de uso dos mesmos. Inúmeros relatos de casos, referindo o aumento da pressão arterial em mulheres previamente normotensas, foram publicados (61) .

Em 1967, John Laragh publicou resultados preliminares da observação clínica de onze pacientes hipertensas, entre 30 e 49 anos de idade. Seis destas mulheres desenvolveram a doença após iniciarem o contraceptivo, e a maioria apresentou melhora significativa ou completa remissão da hipertensão com a suspensão da medicação (28).

Em 1971, Weir e colaboradores avaliaram alterações na pressão arterial em uma coorte controlada de pacientes normotensas que iniciaram contraceptivos orais. Observaram

um aumento significativo na PAS, em média de 6,6 mmHg, após um ano de seguimento. Não houve elevação significativa da PAD e nenhum aumento superior a 140/90 mmHg entre as usuárias. Apesar de ter sido o primeiro estudo de caráter prospectivo e ter sido criterioso na aferição da pressão arterial, a falta de ajuste para idade e o grande número de perdas no seguimento reduziram sua validade (8).

Um estudo transversal, envolvendo 1.941 usuárias regulares de anticoncepcionais orais e 3.782 não-usuárias, encontrou um aumento significativo na pressão arterial sistólica (média 5 mmHg) e diastólica (média 1,3 mmHg) entre usuárias, mesmo após ajuste para idade. Também se observou que as usuárias apresentavam com maior frequência níveis pressóricos superiores a 140/90 mmHg (9).

Clezy e colaboradores, em uma coorte não controlada, observaram aumento significativo da pressão arterial sistólica em usuárias recentes de anticoncepcionais orais. Esse aumento estava correlacionado à idade. Não houve aumento da pressão arterial diastólica (10).

Em 1974, Weir e Briggs publicaram os resultados de três a quatro anos de seguimento de sua coorte. Foram avaliadas 83 usuárias de contraceptivos com 50 µg de etinilestradiol combinado com diferentes progestogênios. No período de três anos, houve aumento da pressão arterial sistólica (média 9,2 mmHg) e diastólica (média 5,0 mmHg) entre as usuárias de anticoncepcionais orais, mas não se verificou aumento superior a 90 mmHg na pressão arterial diastólica. Peso, história prévia de doença renal, história familiar de hipertensão, paridade e classe social não influenciaram os resultados. Não se encontrou relação com a concentração de progestágeno presente no contraceptivo. Após quatro anos de uso (n=10),

verificou-se aumento significativo da pressão arterial sistólica (em média 14,2 mmHg) e diastólica (em média 8,5 mmHg) e nenhuma alteração na pressão arterial do grupo controle (11).

A maior parte das publicações, relatando alterações na pressão arterial com o uso de anticoncepcionais orais, envolveu compostos com altas doses de estrogênio (50 a 100 µg). O aumento dos níveis pressóricos era comumente referido como secundário ao aumento do substrato de renina. Frente a tal suposição, vários autores postularam que a incidência de hipertensão arterial deveria ser menor com agentes de menor dosagem estrogênica.

Weir, em um ensaio clínico randomizado, avaliou o efeito da substituição de anticoncepcionais orais combinados de primeira geração (com mais de 50 µg de etinilestradiol) por um de segunda geração (com 30 µg de etinilestradiol) ou por progestágeno isolado (350 µg de noretisterona) em trinta mulheres que desenvolveram hipertensão na vigência dos primeiros. Foi demonstrada queda significativa da pressão arterial sistólica e diastólica seis meses após a troca para o anticoncepcional oral de segunda geração ou para o progestágeno isolado (sem período de "wash-out"). Apesar de os autores terem sido cuidadosos na aferição da PA, a falta de controle para a pressão arterial inicial na comparação das alterações pressóricas entre os grupos não afasta o efeito da regressão à média como explicação para os resultados (62).

Por outro lado, Cook e colaboradores avaliaram o efeito da pressão arterial inicial, peso, idade, fumo, paridade e padrões de uso do AO na associação entre pressão arterial e uso atual de anticoncepcionais orais em uma coorte de 2.673 mulheres hipertensas. A introdução do contraceptivo resultou em um aumento significativo da pressão arterial sistólica.

Essas alterações não foram afetadas pela duração de uso ou pelo tempo desde a última exposição entre usuárias no passado. Para pressão arterial diastólica, não houve elevação significativa com a introdução dos anticoncepcionais orais, porém ocorreu elevação dos níveis pressóricos com a duração de uso (aumento de 0,5 mmHg por ano). Não se observou interação entre variações na pressão arterial com a idade da paciente ou com tempo desde o último uso (63).

Kovacs e colaboradores, em 1986, realizaram ensaio clínico duplo-cego para verificar o efeito de diferentes anticoncepcionais orais combinados na pressão arterial. Um total de 240 mulheres foi alocado para receber um dos anticoncepcionais orais em estudo: a) 50 µg de etinilestradiol + 250 µg de levonorgestrel (EE 50+ LN 250), b) 30 µg de etinilestradiol + 250 µg de levonorgestrel (EE 30+ LN 250) e c) 50 µg de etinil estradiol + 1 mg de acetato de noretisterona (EE 50 + NA 1). Um grupo controle de usuárias de DIU foi selecionado, porém de forma não randomizada, o que inviabilizou o uso do mesmo como comparação, uma vez que as características de base diferiam muito dos grupos que receberam contraceptivos. Calculou-se a diferença entre a PA inicial (antes da intervenção) e a PA de cada seguimento. Durante o período de um ano, houve aumento significativo tanto da PAS (em média 5,6 mmHg) quanto da pressão arterial diastólica (em média 3,2 mmHg) em usuárias de EE 30 + LN 250. Quando grupos foram comparados entre si, verificaram-se que as alterações médias na pressão arterial sistólica e diastólica entre as pacientes randomizadas para EE 30 + LN 250 excederam àquelas observadas entre mulheres que receberam EE 50+ LN 250 ou EE 50 + NA 1. Entretanto, as pacientes que receberam EE 30 + LN 250, relataram uma maior ocorrência de aumento da pressão arterial na última gestação (7,8% versus 0% no grupo EE 50 + LN 250 e versus 1,8% no grupo EE 50 + 1 NA). Apesar de os autores referirem que as características de base eram, em geral, similares entre os grupos, não apresentam nenhuma

referência sobre a análise estatística dessas variáveis (13).

Enquanto persistia a controvérsia em relação à dose de estrogênio presente no contraceptivo e ao aumento da pressão arterial, o definido risco de eventos tromboembólicos com os anticoncepcionais orais de 1ª geração levou ao abandono de seu uso. Posteriormente, os diversos estudos epidemiológicos, demonstrando a relação entre doença cardiovascular isquêmica e o nível de lipoproteínas séricas, resultaram numa maior preocupação em relação aos progestogênios presentes nos compostos.

A maioria dos anticoncepcionais orais monofásicos empregados desde a década de 70 contém progestogênios de poder androgênico relativamente alto, os quais determinam uma alteração desfavorável no perfil lipídico (aumento nos níveis de lipoproteína de baixa densidade-LDL e redução dos níveis de lipoproteína de alta densidade-HDL). Já os anticoncepcionais de última geração parecem não afetar de maneira adversa o metabolismo lipídico, uma vez que os progestogênios empregados (desogestrel, gestodene, norgestimato) são mais seletivos para receptores de progesterona (46). O efeito desses agentes sobre a pressão arterial ainda está em estudo.

Kasule e colaboradores conduziram uma coorte não-controlada para estudar o efeito do mesmo anticoncepcional oral combinado (EE 30 + 150 DES) no perfil lipídico de 41 mulheres e verificar eficácia, aceitabilidade e segurança de uso em outras 190. Não foram observadas alterações significativas nos níveis de triglicéridios e colesterol LDL após doze meses de uso do anticoncepcional oral. Observou-se aumento dos níveis de HDL. Das outras 190 mulheres envolvidas na coorte, 77 foram seguidas por doze meses, não se observando alteração da pressão arterial (64).

Walling, em 1992, também avaliou a eficácia e a segurança dos anticoncepcionais orais com desogestrel (150 µg de desogestrel + 30 µg de etinilestradiol) em um quase-experimento aberto e multicêntrico. Um total de 1.195 mulheres foi avaliado, correspondendo a aproximadamente 879 mulheres-ano. Não foram detectadas alterações significativas nos níveis pressóricos durante o período de exposição (dezoito meses). Apenas uma paciente descontinuou o uso de AO por hipertensão arterial (65).

Fotherby, em uma revisão sobre o anticoncepcional oral combinado com desogestrel, avaliou dez ensaios clínicos disponíveis envolvendo o composto. Todos os estudos relataram alterações insignificantes no peso corporal e na pressão arterial durante o uso dos mesmos. É importante ressaltar que apenas três destes estudos foram especialmente delineados para verificar o efeito do fármaco sobre a pressão arterial (*Reckers H. 1988; Bilotta P. 1988; Dieben TOM. 1986*), sendo esse efeito medido como desfecho secundário nos demais (66).

O *Latin American Oral Contraceptive Study Group* (1994) comparou, em um ensaio clínico randomizado, a eficácia e a segurança de dois anticoncepcionais orais monofásicos, contendo os progestogênios gestodene e desogestrel, ambos associados a 30 µg de etinilestradiol; 320 mulheres foram seguidas por seis meses. Não houve alteração significativa na pressão arterial final em relação à pressão arterial inicial dentro dos dois grupos (67).

Brill e colaboradores observaram, em uma série de casos, a eficácia, o controle do ciclo, a tolerância e os efeitos adversos do gestodene combinado com 30 µg de etinilestradiol em 95.906 pacientes, durante seis meses. Não se observou alteração da pressão arterial em relação aos valores iniciais. Uma amostra de 92.000 mulheres foi calculada para garantir um poder estatístico de 99% em detectar uma incidência de 0,5% de reações adversas. Porém,

os autores tiveram 18,4% de perdas (17.688) e não descreveram o poder estatístico final de seu estudo (68).

Outra série de casos, conduzida por Renier e Buytaert, também avaliou a eficácia e a efetividade de um contraceptivo contendo gestodene. Os autores não observaram efeitos na pressão arterial sistólica e diastólica após seis meses de uso do fármaco (69).

A maioria dos estudos comentados foi delineada para verificar a eficácia de diferentes compostos e são poucos aqueles que analisaram de forma cuidadosa a ocorrência de hipertensão como efeito adverso.

A Organização Mundial da Saúde, em 1989, em um grande estudo multicêntrico de casos e controles, avaliou o efeito vasopressor dos anticoncepcionais orais combinados. As alterações na pressão arterial foram estudadas em 1.407 mulheres (704 usuárias de anticoncepcionais orais e 703 usuárias de DIU), a intervalos de três meses, durante o período de um ano. Houve um aumento significativo (ajustado para pressão arterial inicial) na PAS (em média 5 mmHg) e na PAD (em média 2,5 mmHg) nas usuárias de anticoncepcionais orais durante o período de um ano de uso. A incidência cumulativa de hipertensão, foi de 0,78 por 100 mil mulheres/ano nas usuárias de anticoncepcionais orais versus zero no grupo controle. Houve controle para potenciais fatores de confusão em análise multivariada, incluindo-se no modelo a pressão arterial inicial, a idade, o índice de massa corporal, a história familiar de hipertensão e outras doenças cardiovasculares e a história de hipertensão na gestação. A inclusão de todas essas variáveis no modelo de regressão não alterou significativamente a associação principal (70).

Em trabalho publicado em 1996, Chasan-Taber e colaboradores esclareceram

algumas questões freqüentemente levantadas em relação ao uso de contraceptivos orais e a elevação da pressão arterial. Trata-se dos resultados de uma coorte, envolvendo 68.297 enfermeiras americanas, seguidas pelo período de quatro anos (231.006 pessoas-ano). Foi detectado praticamente o dobro de risco para o desenvolvimento de HAS nas usuárias atuais de contraceptivos orais, quando comparadas com não-usuárias. O estudo envolveu basicamente contraceptivos contendo baixas doses de estrogênio ($\leq 50 \mu\text{g}/\text{dia}$ de etinilestradiol ou equivalente). Não houve alteração significativa do risco quando se adicionou a potência estrogênica e progestogênica ao modelo de regressão multivariada; porém, observou-se tendência a um aumento de risco com progestogênios de maior potência (P para tendência = 0,13) (71) .

Apesar de dispor-se de razoável literatura descrevendo o efeito dos anticoncepcionais orais sobre a pressão arterial, isso ainda foi pouco avaliado em mulheres sabidamente hipertensas.

Recentemente, investigamos em estudo transversal o comportamento da pressão arterial em hipertensas usuárias de anticoncepcionais orais. A PAD foi significativamente maior em usuárias atuais de anticoncepcionais orais (cerca de 7 mmHg), e o uso dos mesmos foi associado independentemente à probabilidade de ter a pressão arterial não controlada. Usuárias de anticoncepcionais orais por mais de oito anos apresentaram níveis pressóricos maiores do que usuárias por períodos inferiores e houve tendência para maior proporção de HAS moderada-grave (estágio 2 e 3 JNC VI) entre usuárias (72).

Narkiewicz et. al, em um estudo de casos e controles, compararam os níveis de pressão arterial durante monitorização ambulatorial da pressão arterial entre hipertensas

leves, usuárias ou não de contraceptivos orais. A PAS foi significativamente superior em usuárias, com uma diferença média de 8,3 mmHg para valores obtidos durante o dia. Controle para idade, índice de massa corporal, duração de uso do anticoncepcional oral e tabagismo através de regressão múltipla não alteraram os resultados. Não houve diferença na pressão arterial diastólica entre os dois grupos (73).

A observação de que hipertensas leves usuárias de contraceptivos, com cifras de pressão arterial similares a de não-usuárias, apresentam valores de pressão arterial sistólica superiores durante a MAPA deve ser foco de particular importância, uma vez que existem evidências sugerindo melhor correlação entre resultados derivados de MAPA e dano em órgãos-alvo (74). Além disso, a pressão aferida pela MAPA constitui-se fator prognóstico para a ocorrência de eventos cardiovasculares independentemente de outros fatores, inclusive da pressão de consultório (75).

A Organização Mundial da Saúde, em 2002, revisou a literatura sobre contracepção para mulheres em situações especiais. Dos 205 artigos encontrados, 33 foram selecionados. As evidências encontradas nesses estudos sugerem que usuárias de anticoncepcionais orais com hipertensão arterial sistêmica apresentam maior risco de complicações cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico) quando comparadas à usuárias sem hipertensão (76). Um dos artigos avaliados na revisão da OMS é o trabalho de Dunn e colaboradores. Eles analisaram os resultados do estudo de caso-controle MICA – Myocardial Infarction Causality case-control study (77). Houve quase três vezes mais chance de morte dentro de 28 dias de um infarto do miocárdio em mulheres expostas a anticoncepcionais de segunda geração quando comparado a não-usuárias (RC = 2,88, IC 95% 1,22- 6,77). Essa associação não foi observada para outros tipos de contraceptivos orais, incluindo os de terceira geração. Entretanto, em termos absolutos, o risco é pequeno, correspondendo a uma

morte adicional por infarto entre 47.000 e 71.000 mulheres expostas a anticoncepcionais orais de segunda geração por um ano, sendo que o risco aplica-se basicamente à fumantes. Apesar de o delineamento do estudo não permitir conclusões do tipo causa-efeito, a ocorrência de infarto do miocárdio ser rara em pacientes pré-menopáusicas e o risco absoluto de mortalidade pelo evento ser pequeno, o estudo levanta a questão de que o emprego de métodos contraceptivos hormonais não são a melhor escolha para pacientes hipertensas. Outros estudos também encontraram maior risco para infarto do miocárdio em usuárias de anticoncepcionais orais com hipertensão, diabetes ou dislipidemia (78-80), e a mesma sugestão de que progestogênios de terceira geração teriam menor risco do que aqueles de primeira e segunda geração, apesar da diferença não ser significativa (79, 80).

Outro risco importante dos anticoncepcionais orais em pacientes hipertensas e que merece ser considerado é o de acidente vascular encefálico isquêmico. Em uma análise da OMS, mulheres que usam AO com menos de 50 µg de etinilestradiol, incluindo aquelas com mais de 35 anos de idade, não apresentam maior risco de AVE isquêmico desde que sua pressão arterial tenha sido avaliada antes do início do uso de AO. Entretanto, a ocorrência do evento é sete vezes maior em mulheres que fumam mais de dez cigarros por dia e dez vezes maior em mulheres com história de hipertensão. Não houve diferença no risco de AVE com diferentes tipos de progestogênios (81). Porém, quando se avaliam resultados de metanálise, encontra-se que o uso de anticoncepcionais orais isoladamente dobra o risco de AVE, mesmo em usuárias de doses inferiores a 50 µg de etinilestradiol e após controle para tabagismo e hipertensão (82).

No relatório do JNC 7, os autores reforçam que os anticoncepcionais orais elevam a pressão arterial e que o risco de hipertensão aumenta com a duração de uso. Igualmente

incluem os AO como uma das causas de hipertensão secundária ou hipertensão resistente. Usuárias de AO devem ter seus níveis pressóricos monitorizados regularmente. O desenvolvimento de hipertensão é motivo para considerar outras formas de anticoncepção (57).

Para a Organização Mundial da Saúde, o emprego de contraceptivos orais está formalmente contra-indicado apenas se a pressão arterial for maior ou igual a 160/100 mmHg. Devido ao maior risco de AVE e infarto do miocárdio em usuárias de AO com hipertensão, o ginecologista deverá avaliar com cautela o emprego de contraceptivos mesmo em mulheres com pequenas elevações da PA (83) .

4. Justificativa para a pesquisa

Hipertensão arterial sistêmica é o mais importante e prevalente fator de risco conhecido para doença cardiovascular. Estima-se que 10% a 20% da população dos Estados Unidos da América (50 milhões de indivíduos) seja hipertensa (84). No Brasil, a hipertensão arterial sistêmica é considerada importante causa de morbi-mortalidade na população adulta (85). Em diversos estudos de base populacional conduzidos em um estado (86) e em algumas cidades brasileiras (6, 87-89), a prevalência de hipertensão (PA > 160/95 mmHg) situa-se entre 11 e 25%.

A associação entre pressão arterial e o risco de doença cardiovascular é contínua, consistente e independente de outros fatores de risco. Quanto maior a pressão arterial, maior a chance de ocorrência de eventos mórbidos. Em mulheres, está bem estabelecido que a hipertensão tem o mesmo perfil de risco, elevando em três vezes o risco de doença coronariana, em quatro vezes o risco de insuficiência cardíaca e em sete vezes o risco de acidente vascular encefálico (90).

Usuárias de contraceptivos orais apresentam pequena mas significativa elevação dos níveis pressóricos, a qual pode sobrepor-se a valores já consideravelmente elevados em mulheres hipertensas. O aumento nos níveis pressóricos, secundário ao uso de anticoncepcionais, pode determinar que pacientes com pressão arterial moderadamente elevada desenvolvam hipertensão grave. Nesses casos, uma medida relativamente simples, como a substituição do método contraceptivo, poderia representar uma redução de morbidade, considerando-se as evidências de que quanto maior a pressão arterial, maior o risco de desenvolver dano vascular em órgãos-alvo.

Por outro lado, o aumento da pressão arterial com o uso de AO pode resultar em uma classificação inadequada da paciente em termos de severidade de hipertensão, conduzindo a uma equivocada opção por tratamento medicamentoso em uma paciente que poderia ter sua pressão arterial controlada apenas com medidas não-medicamentosas.

O último relatório do Joint National Committee reforça que mesmo pequenas elevações da pressão arterial podem determinar maior risco cardiovascular, e que esse risco começa no nível pressórico de 115/75 mmHg e dobra a cada aumento de 20 mmHg na PAS e de 10 mmHg na PAD. A recomendação de que indivíduos com níveis de PAS entre 120-139 mmHg e PAD entre 80-89 mmHg (pré-hipertensos) necessitam manejo não-medicamentoso para prevenir doença cardiovascular, reforça a idéia de que a suspensão de anticoncepcionais possa contribuir para manter a PA nos menores valores possíveis (57).

Os contraceptivos orais são fator de risco definido para doença cardiovascular, especialmente para fenômenos tromboembólicos. Assim, sua utilização na presença de outros fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, diabetes mérito, tabagismo, pode determinar um efeito sinérgico, acrescentando morbidade significativa à paciente (19).

Um estudo de casos e controles coordenado pela Organização Mundial da Saúde demonstrou um aumento de risco para infarto do miocárdio entre usuárias de anticoncepcionais orais com conhecidos fatores de risco cardiovasculares. O risco das usuárias de anticoncepcionais orais na ausência de fatores de risco foi de 3,07 (IC 95% 1,06-8,95), elevando-se para 37,3 (IC 95% 15,2-91,7) na presença de pelo menos um fator de risco (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mérito, tabagismo, hipercolesterolemia) (91).

Apesar de várias publicações terem demonstrado que os anticoncepcionais orais determinam elevação da pressão arterial, sugerindo a descontinuação de tais fármacos em mulheres que desenvolveram hipertensão enquanto em uso dos mesmos, inexistem estudos enfocando o efeito dessa medida em pacientes previamente hipertensas.

O exposto delimita a hipótese conceitual da presente investigação.

5. Hipótese conceitual

A suspensão de anticoncepcionais hormonais orais em pacientes com hipertensão arterial associa-se à redução clinicamente relevante da pressão arterial.

6. Referências Bibliográficas

- 1.Chang MC. Development of the oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol, 1978; 132 (2): 217-9.
- 2.Klopper A. Advertisement and classification of oral contraceptives.Brit. Med J. 1965, 2:932-3.
3. Peterson, LS. Contraceptive use in the United States: 1982-90. Advance Data from Vital Health Statistics of the CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION/ National Center for Health Statistics 1995; 260:1-15.
4. Dardano KI, Burkman RT. Contraceptive compliance. Obstet Gynecol Clin North Am 2002; 27: 933-41.
- 5.Moreno, L. Residential mobility and contraceptive use in Northeastern Brazil. 1994; Calverton, Md: Macro International. No 9: 1-36.
- 6.Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. Arq Bras Cardiol 1994, 63: 473-9.
7. Lubianca JN, Wannmacher L. Contraceptivos orais. In: Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia Clínica. Fundamentos da terapêutica Racional. 2ª ed. Guanabara Koogan 1997: 566-74.
8. Weir RJ, Briggs E, Mack A, Taylor L, Browning J, Naismith L, Wilson E. Blood pressure in women after one year of oral contraception. Lancet 1971; 6: 467-71.
9. Fisch IR, Freedman SH, Myatt AV. Oral contraceptives, pregnancy, and blood pressure. JAMA 1972; 222: 1507-10.
- 10.Clezy TM, Foy BN, Hodge RL, Lumbers ER. Oral contraceptives and hypertension-an epidemiological survey. British Heart Journal 1972;34:1238-43.

11. Weir RJ, Briggs E, Mack A, Naismith L, Taylor L, Wilson E. Blood pressure in women taking oral contraceptives. *Br Med J* 1974;1: 533-5.
12. Wilson ESB, Cruickshank J, McMaster M, Weir RJ. A prospective controlled study of the effect on blood pressure of contraceptive preparations containing different types and dosages of progestagen. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:1254-60.
13. Kovacs L, Bartfai G, Apro G, Annus J, Bulpitt C, Belsey E, Pinol A. The effect of the contraceptive pill on blood pressure: a randomized controlled trial of three progestogen-oestrogen combinations in Szeged, Hungary. *Contraception* 1986; 33: 69-77.
14. Nichols M, Robinson G, Bounds W, Newman B, Guillebaud J. Effect of four combined oral contraceptives on blood pressure in the pill-free interval. *Contraception* 1993;47: 367-76.
15. Qifang S, Deliang L, Xiurong J, Haifang L, Zhongshu Z. Blood pressure changes and hormonal contraceptives. *Contraception* 1994; 50: 131-41.
16. Anonymous editorial. Contraception and blood pressure. *Br Med J* 1971; 17 :131-2.
17. Guillebaud John. Oral contraceptives in risk groups. Exclusion or monitoring? *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:443-6.
18. Graham FM. Problem patients and the "pill". *Drugs* 1981; 21: 152-6
19. Murad V. Anticoncepcionais orais e complicacoes cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol* 1983; 40:215-21.
20. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual life-time risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003-10
21. Drill VA. History of the first oral contraceptive. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1977; 3:133-8.

22. Makepeace AW, Weinstein GL, Friedman MH. The effect of progestin and progesterone on ovulation in the rabbit. *Am J Physiol* 1937;119: 512-6.
23. Rock J, Pincus G, Garcia CR. Effects of certain 19-nor-steroids on the normal human menstrual cycle. *Science* 1956; 124: 891-3.
24. Rock J, Garcia CR. Observed effects of 19-Nor steroids on ovulation and menstruation. In: Searle Research Laboratories. Proceedings of a Symposium on 19-nor progestational steroids;1957, Chicago, Illinois. G. D.Searle & Co: 14-31.
25. Kupperman HS, Epstein JA. Gonadotropic-Inhibiting and Uterotropic Effects of Enovid. In: Searle Research Laboratories. Proceedings of a Symposium on 19-nor progestational steroids;1957, Chicago, Illinois. G. D.Searle & Co: 32-43.
26. Rice-Wray E. Field study with Enovid as a contraceptive agent. In: Searle Research Laboratories. Proceedings of a Symposium on 19-nor progestational steroids;1957, Chicago, Illinois. G. D.Searle & Co: 78-85.
27. Gestodene Study Group 324. Cycle control, safety and efficacy of a 24-day regimen of gestodene 60 mcg/ ethinylestradiol 15 mcg and a 21-day regimen of desogestrel 150 mcg/ethinylestradiol 20 mcg. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 17-25.
28. Laragh JH, Sealey JE, Ledingham JGG, Newton MA. Oral contraceptives - renin, aldosterone and high blood pressure. *JAMA* 1967; 201:918-22.
29. Malatino LS, Glen L, Wilson ESB. The effects of low dose estrogen-progestogen oral contraceptives on blood pressure and the renin-angiotensin system. *Curr Ther Res* 1988; 43: 743-9
30. Cain MD, Walters WA, Catt KJ. Effects of oral contraceptive therapy on the renin-angiotensin system. *J Clin Endocr* 1971; 33: 671-6.
31. Kaplan NM. Hypertension in the population at large. In: Kaplan NM. *Kaplan Clinical Hypertension*. Baltimore: Williams & Wilkins, 2002. 8^a ed. Capitulo 1: 1-24.

32. Gordon MS, Chin WW, Shupnik MA. Regulation of angiotensinogen gene expression by estrogen. *J Hypertens* 1992; 10: 361-6
33. McAreavey D, Cumming AMM, Boddy K, Brown JJ, Fraser R, Leckie BJ, Lever AF, Morton JJ, Robertson JIS, Williams ED. The renin-angiotensin system and total body sodium and potassium in hypertensive women taking oestrogen-progestagen oral contraceptives. *Clinical Endocrinology* 1983; 18: 111-8.
34. Cain MD, Walters WA, Catt KJ. Effects of oral contraceptive therapy on the renin-angiotensin system. *J Clin Endocr* 1971; 33: 671-6.
35. Walters WAW, Lim YL. Haemodynamic changes in women taking oral contraceptives. *J Obstet Gynecol Br Commonwealth* 1970; 77: 1007-12.
36. Crane, H. Estrogens and hypertension: effect of discontinuing estrogens on blood pressure, exchangeable sodium, and the renin-aldosterone system. *Am J Med Sci* 1978; 276: 33-55.
37. The WHO multicentre trial of the vasopressor effects of combined oral contraceptives: 2. Lack of effect of estrogen. *Contraception* 1989;40: 147-57.
38. Godsland IF, Crook D. Update on the matabolic effects of steroidal contraceptives and their relationship to cardiovascular disease risk. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1528-36.
39. Stout RW. Insulin and atheroma: 20-yr perspective. *Diabetes Care* 1990; 13:631-54.
40. Haffner S, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X) *Diabetes* 1992; 41: 715-22.
41. Kasdorf G, Kalkhoff RK. Prospective studies of insulin sensitivity in normal women receiving oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 846-52.

42. Reaven G. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
43. Shearman RP. Oral contraceptives agents. *The Medical Journal of Australia*. 1986; 144: 201-05.
44. Meade TW. Risks and mechanisms of cardiovascular events in users of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1646-52 .
45. Melo NR, Pereira Filho AS. Anticoncepção - Manual de Orientação da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) 1997: 17- 26.
46. London RS. The new era in oral contraception: pills containing gestodene, norgestimate, and desogestrel. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1992; 47(11): 777-82.
47. Kannel WB. Role of Blood Pressure in Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Progress Cardiovasc Dis* 1974; 17: 5.
48. Pooling Project Cooperative Group: relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the National Cooperative Pooling Project. *J Chron Dis* 1978; 31: 201-306.
49. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
50. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies *Lancet* 2002; 360: 1903–13.

51. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202:116-22.
52. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213:1143-52.
53. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
54. Kaplan NM. Hypertension: Prevalence, Risks, and Effects of Therapy. *Ann Intern Med* 1983; 98: 705-9.
55. Fuchs FD. Hipertensão arterial sistêmica. In: Duncan BB, Schimidt MI, Giugliani ERJ eds. *Medicina Ambulatorial: Conduas Clínicas em Atenção Primária*. 2^a ed., Editora Artes Médicas, Porto Alegre, 1996: 433-43.
56. Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
57. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560 –72.
58. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Duncan BB. Alcohol intake and blood pressure: the importance of the time elapsed since last drink. *J Hypert* 1998; 16: 175-80

59. Gus M, Moreira LB, Pimentel M, Gleisner AL, Moraes RS, Fuchs FD. Associação entre diferentes indicadores de obesidade e hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70:111-4.
60. Gus M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Wiehe M, Silva AF, Albers F, Fuchs FD. The association between different measurements of obesity and the incidence of hypertension. *Am J Hypert* 2004; 17: in press.
61. Dussek JE. *BMJ* 1969; 3: 416-7 (letter).
62. Weir J. Effect on blood pressure of changing from high to low dose steroid preparations in women with oral contraceptive induced hypertension. *Scott Med J* 1982; 27: 212-5.
63. Cook NR, Scherr PA, Evans DA, Laughlin LW, Chapman WG, Rosner B, Kass EH, Taylor JO, Hennekens CH. Regression analysis of changes in blood pressure with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1985;121: 530-40
64. Kasule J, Mbizvo M, Makuyana D, Masona D. Evaluation of a combined oral contraceptive pill in black Zimbabwean women. *Central African Journal of Medicine* 1991; 37(12): 403-9.
65. Walling M. A multicenter efficacy and safety study of an oral contraceptive containing 150 mcg desogestrel and 30 mcg etinilestradiol. *Contraception* 1992; 46: 313-26.
66. Fotherby K. Twelve years of clinical experience with an oral contraceptive containing 30 mcg etinilestradiol e 150 mcg de desogestrel. *Contraception* 1995;51:3-12.
67. Latin American Oral Contraceptive Study Group. Clinical comparision of monophasic oral contraceptive preparations of gestodene/etinilestradiol and desogestrel/etinilestradiol. *Contraception* 1994; 50:201-14.

68. Brill K, Norpoth T, Schnitker J, Albring M. Clinical experience with a modern low-dose oral contraceptive in almost 100,000 users. *Contraception* 1991; 43: 101-10
69. Renier M, Buytaert Ph. Open prospective multicenter trial with a new monophasic contraceptive combination containing gestodene. *Contraception* 1991; 43: 413-21.
70. The WHO multicentre trial of the vasopressor effects of combined oral contraceptives: 2. Lack of effect of estrogen. *Contraception* 1989;40: 147-57.
71. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94: 483-9.
72. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception* 2003; 67:19-24.
73. Narkiewicz K, Graniero GR, D'Este D, Mattarei M, Zonzin P, Palatini P. Ambulatory blood pressure in mild hypertensive women taking oral contraceptives- A case-control study. *Am J Hypertens* 1995;8: 249-53.
74. Pessina AC, Palatini P, Sperti G, Cordone L, Libardoni M, Mos L et al. Evaluation of hypertension and related target organ damage by average day-time blood pressure. *Clin Exp Hypertens A* 1985; 7 :267-78.
75. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw, Duprez DA, Fagard RH et al. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *N Engl J Med* 2003;348: 2407-15.
76. Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB. WHO programme for mapping Best Practices in Reproductive Health. *Contraception for women in selected circumstances. Obstet Gynecol* 2002; 99: 1100-12.
77. Dunn NR, Arscott A, Thorogood M. The relationship between use of oral contraceptive and myocardial infarction in young women with fatal outcome, compare

to those who survive: results from the MICA case-control study. *Contraception* 2001; 63: 65-9.

78. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997; 349: 1202-09.

79. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345: 1787-93.

80. Lewis MA, Heinemann LA, Spitzer WO, MacRae KD, Bruppacher R. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. Results from Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Contraception* 1997; 56: 129-40.

81. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996; 348: 498-505.

82. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnson SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives : A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 72-8.

83. World Health Organization. Low dose combined oral contraceptives. In: *Improving Access to Quality Care in Family Planning: Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000: 1-12.

84. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ, Danber TR, MacNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1967; 67: 48-59.

85. Ministério da Saúde. Normas técnicas para o Programa de Educação e Controle da Hipertensão Arterial (PNECHA). Serie A. Normas e Manuais Técnicos, 47, Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1988, 88p.

86. Achutti A, Medeiros AM. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. Boletim da Saúde, Porto Alegre 1985; 12: 6-54.
87. Lolio CA. Prevalência da hipertensão arterial em Araraquara. Arq Bras Cardiol 1990; 55: 167-73.
88. Bloch KV, Klein CH, Silva NA, Nogueira AR, Campos LH. Hipertensão arterial e obesidade na Ilha do Governador - Rio de Janeiro. Arq Bras Cardiol 1994; 62: 17-22.
89. Piccini RX, Victora CG. Hipertensão arterial sistêmica em área urbana no sul do Brasil: prevalência e fatores de risco. Rev Saúde Pública 1994; 28: 261-7.
90. Kannel WB, Sorlie p. Hypertension in Framingham. In: Paul O,MD, ed. Epidemiology and Control of Hypertension. 2nd International Symposium on the Epidemiology of Hypertension, 2 ed., Chicago, 1974. New York: Stratton, 1975: 553-90.
91. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. Lancet 1997; 349: 1202-09.

7. Artigo em Inglês

**Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure lowering intervention
in women with hypertension**

Jaqueline Neves Lubianca¹; Leila Beltrami Moreira^{1,2}; Miguel Gus^{1,3}; Flávio Danni Fuchs^{1,3}

From the Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas¹, Division of Clinical Pharmacology² and Cardiology³, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Address for correspondence:
Flávio Danni Fuchs
Serviço de Cardiologia, sala 2061
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Ramiro Barcelos 2350
90035-903, Porto Alegre – RS, Brazil
Phone/Fax: + 5551-33168420
e-mail ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Grants: CAPES, CNPq and FAPERGS

Abstract:

Objectives: To compare blood pressure (BP) variation in hypertensive women who stopped taking oral contraceptives (OC) to those who did not.

Methods: In a prospectively planned cohort study on the way in the Hypertensive Outpatient Clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre we identified 73 women who were using OC. The average of six blood pressure readings was used to establish the usual blood pressure of these patients. The main outcomes were: reduction of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) and a 20 mmHg reduction in SBP or 10 mmHg in DBP (improvement in prognosis).

Results: The mean age of the patients was 37.7 ± 6.2 years and they were followed by 6.6 ± 7.5 months. The baseline characteristics of participants of both groups were similar. There was a trend to lowering SBP in patients who stopped taking OC ($P=0.09$), while the final DBP did not differ significantly between groups ($P=0.22$). The decreasing in both systolic and diastolic blood pressure was higher and statistically significant in participants who stop using OC after adjusting for age and baseline blood pressure: 15 mmHg in SBP ($P= 0.004$) and 10 mmHg in the DBP ($P=0.008$). Patients who stopped taking OC had a 73% greater chance of improving their prognosis, in comparison to those who did not stop, after controlling for age, body weight variation and prescription of blood pressure lowering medication (OR=0.27; CI 95% 0.08-0.90).

Conclusions: Patients with hypertension who stop using combined OC, have a clinically relevant reduction in blood pressure and, presumably, an improvement in prognosis. Stopping oral contraceptives is an effective antihypertensive intervention in a clinical setting.

Key words: oral contraceptives, hypertension, blood pressure.

Introduction

In the United States, approximately 34.5 million (59%) women are using contraception¹, with 15 million being on OC². In Brazil, the proportion of women using contraception is similar (53%). Oral contraceptives and tubal ligation correspond to 85% of the contraceptive methods³. In a population-based survey in Porto Alegre, 81.8% of the women in the reproductive age were using oral contraceptives⁴.

Despite several attempts to reducing the rate of undesirable effects of OC, many still persist and are unlikely to be eliminated. Higher blood pressure levels are among the commonly mentioned adverse effects^{5,6}, and hypertension has been acknowledged as a relative contraindication for the use of OC⁷.

Most studies documenting the association between hypertension and use of contraceptives involved compounds of first generation (50 µg or more of estrogen). It was postulated that the incidence of hypertension would be lower if smaller doses of estrogen were used^{8,9}. However, higher blood pressure levels were found even in patients using monophasic pills containing 30 µg of estrogen¹⁰.

In a cohort study, a twofold increase in risk for hypertension was detected in current oral contraceptive users, as compared to non-users¹¹. Recently we found that among hypertensive patients referred to a hypertension clinic, those using oral contraceptives presented the highest probability of having uncontrolled BP, mainly at the expense of diastolic pressure¹².

Thus, the use of oral contraceptive may worsen the prognosis of hypertensive women. An effective measure to lowering blood pressure and consequent morbidity may be to substitute the contraceptive method, but there is no studies showing the effectiveness of this measure. In this report we demonstrate that stopping the use of oral contraceptives is an

effective antihypertensive intervention in a clinical setting.

Methods

This data come from a prospectively planned cohort study of hypertensive patients that is on way since 1989 in the Hypertensive Outpatient Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A more detailed description and results of this study may be seen elsewhere¹²⁻¹⁸. In a register of approximately 2.200 patients seen from 1989 to 2002, 73 hypertensive women using oral contraceptives were identified. They constituted the sample for this study.

All participants were evaluated according to the protocol used in the main study, and included an extensive collection of data concerning medical history, physical examination and complementary evaluation.

Blood pressure was measured according to standard techniques¹⁹ at 3 consecutive visits. During each visit, blood pressure was measured twice at 5-minute interval. The mean of 6 blood pressure measurements – usual blood pressure - was used to diagnose and classify hypertension and was defined as *classificatory blood pressure*. Blood pressure diagnosis and classification followed the recommendations of the Joint National Committee 7¹⁹.

Specific questions were asked about the use of contraceptive methods (at the time of the visit or in the past) and method employed (Ogino-Knaus method, condoms, “the pill”, IUD or diaphragm).

All patients using hormonal contraception were advised to change their method under the orientation of a gynecologist, explaining the reasons for the measure. In the follow-up visits, the protocol included the questioning if the patient had stopped using the contraceptive.

The groups for comparison consisted of patients who had stopped and patients who were still using them at the time of the follow-up visit.

The outcome variable was the blood pressure variation between the initial evaluation and the follow-up visit. A nominal variable representing the improvement in prognosis (favorable response), corresponding to the reduction of at least 20 mmHg in systolic pressure or 10 mmHg in diastolic pressure between the two visits was calculated.

The results were tabulated in a database created using the EPI-INFO program, programmed to evaluate consistency, and the statistical analyses were done in the SPSS version 10.0 software.

The baseline prognostic characteristics were compared using the Student t-test or the χ^2 test when appropriate. The deltas of systolic and diastolic pressure were tested with Student t-test for independent samples. In a multivariate model (covariance analysis), the deltas between the groups were adjusted for the baseline pressures, age, antihypertensive drug prescription and body weight variation.

The rate of patients with improved prognosis (at least 20 mmHg decrease in systolic pressure or 10 mmHg in diastolic pressure) were tested by Fisher exact test. Improvement in prognosis was also included as a dependent variable in a logistic regression model, controlling for age, antihypertensive drug prescription, body weight variation, baseline blood pressure, and adhesion to drug treatment and to the recommendation of losing weight. Because of the small size of the sample, parallel models were run, with different sets of explanatory variables.

The project was approved by the Ethics Committee of our Institution.

Results

The mean age of the patients studied was 37.7 ± 6.2 years. The follow-up was 6.6 ± 7.5 months. There was no difference in baseline characteristics between groups (table 1).

The rate of patients classified in the different stages of JNC-7 was similar between groups. In patients who stopped using OC, 9.1% were at the pre-hypertensive, 45.5% at the stage 1 and 45.5% at JNC-VII stage 2. Among those who did not stop using the contraceptive during follow-up, 17.9% of patients classified at the pre-hypertension stage, 25% at stage 1 and 57.1% at stage 2 ($P=0.18$ for comparison between groups).

Patients that stopped OC presented a trend for having lower systolic pressure at follow-up in comparison with those who did not stop oral contraceptives. The variation of diastolic blood pressure was not different between groups (table 2). When the deltas were adjusted for initial blood pressures and age, there was a higher and statistically significant difference between groups (table 2). The inclusion of other covariables in the model, such as variation in weight from first to follow-up visit and prescription of drugs at the initial visit did not change these results.

There was a trend towards improvement in prognosis, defined as a reduction of at least 20 mmHg in SBP or 10 mmHg in DBP, in patients who stopped using the oral contraceptive (table 3). Adjusting for age, variation in weight between visits and prescription of drugs at the initial visit, the association between stopping hormonal oral contraceptives and improvement in prognosis became highly significant (Figure 1). In models with other control variables, stopping oral contraceptives continued to be positively associated with improvement in prognosis, with slight variation in intensity and significance. With control for age and baseline pressures, the odds ratio for stopping contraceptives was 0.24 (CI 95% 0.07 to 0.80). Controlling for age, informed compliance with antihypertensive drugs prescribed and with the hypocaloric diet in the follow-up, the odds ratio to stop using contraceptives was 0.37 (CI 95% 0.13 to 1.05).

Discussion

The detailed recording data in this cohort study allowed to identify that the suspension of hormonal contraceptives of hypertensive patients lowered blood pressure significantly. Apparently, this is the first report of the effectiveness of this intervention in a clinical setting. In this cohort, we found that compliance with a hypocaloric diet and with the use of antihypertensive drugs was associated with blood pressure lowering effect, whereas compliance with the recommendation to increase physical activity and to lower the intake of salt were not effective²⁰. Compliance with the recommendation to stop using OC is therefore another effective antihypertensive intervention. The magnitude of the effect, in the order of 12.3 mmHg for SBP and 7.7 mmHg for DBP is higher than the effect of other non-drug interventions accepted as effective¹⁹.

The present findings were expected to a certain extent. The association between the use of OC and BP elevation has been repeatedly demonstrated^{11, 21-24}, as well as the recommendation that women who developed systemic hypertension as an adverse effect⁹ should stop taking oral contraceptives. In the last Joint National Committee – JNC 7 Report - it is emphasized that oral contraceptives raise blood pressure and that the risk of hypertension increases with length of use. OC users should get their pressure levels checked regularly, and the onset of hypertension is a reason to consider other forms of contraception¹⁹.

Most of the studies, however, focused on the development of hypertension in women who were previously normotensive. There are only two studies^{12,25}, with patients with hypertension, which identified a positive association between blood pressure and the use of oral contraceptives anticipating that the withdrawal of OC could be an appropriate measure to improve blood pressure control.

The relationship between higher BP and risk for cardiovascular and renal diseases was demonstrated in cohort studies^{26,27}. A metaanalysis²⁸ evaluating 1 million individuals at risk

(12.7 million persons-year) showed that the risk for cardiovascular events increases steadily from 75 mmHg of usual diastolic blood pressure and from 115 mmHg of usual systolic blood pressure, doubling at every 10 mmHg of DBP or 20 mmHg of SBP. Our results show that stopping OC practically leads to a 50% reduction of cardiovascular risks.

The present study has some insuperable limitations. The small sample size was limited to the number of patients who fulfilled the inclusion criteria. Despite the low statistical power, the magnitude of the differences between the groups emerged as statistically significant after adjusting for confounding. Even so, the small size of the sample prevented simultaneous control for a full set of confounding variables. Since this is not a clinical trial, it cannot be ruled out that part of the blood pressure lowering effect in patients who followed the recommendation of stopping the OC is due to other prognostic characteristics that were not controlled in the models. Those with the higher potential for confounding were included.

In conclusion, we demonstrated that when hypertensive patients treated in an outpatient-setting stop using hormonal contraceptives, there is a clinically relevant reduction of blood pressure and presumably an improvement in prognosis. Extending this intervention to all patients in this condition, with appropriate replacement of the contraceptive method, would produce an effect of clinical and epidemiological relevance.

References

1. Peterson, LS. Contraceptive use in the United States: 1982-90. Advance Data from Vital Health Statistics of the CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION/ National Center for Health Statistics 1995; 260:1-15.
2. Dardano KI, Burkman RT. Contraceptive compliance. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 933-41.
3. Moreno, L. Residential mobility and contraceptive use in Northeastern Brazil. 1994; Calverton, Md: Macro International. No 9: 1-36.
4. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol* 1994, 63: 473-79.
5. Nichols M, Robinson G, Bounds W, Newman B, Guillebaud J. Effect of four combined oral contraceptives on blood pressure in the pill-free interval. *Contraception* 1993;47: 367-376.
6. Qifang S, Deliang L, Xiurong J, Haifang L, Zhongshu Z. Blood pressure changes and hormonal contraceptives. *Contraception* 1994; 50: 131-141.
7. Murad V. Anticoncepcionais orais e complicações cardiovasculares. *Arq. Bras. Cardiol.* 1983; 40:215-221.
8. Malatino LS, Glen L, Wilson ESB. The effects of low dose estrogen-progestogen oral contraceptives on blood pressure and the renin-angiotensin system. *Curr Ther Res.* 1988; 43: 743-49.
9. Kaplan NM. The treatment of hypertension in women. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 563-567.

10. Wilson ESB, Cruickshank J, McMaster M, Weir RJ. A prospective controlled study of the effect on blood pressure of contraceptive preparations containing different types and dosages of progestagen. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:1254-1260.
11. ChasanTaber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94:483-9.
12. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception* 2003; 67: 19-24.
13. Gus M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Wiehe M, Silva AF, Albers F, Fuchs FD. The association between different measurements of obesity and the incidence of hypertension. *Am J Hypert* 2004; 17: in press.
14. Fuchs FD, Gus M, Moreira LB, Moreira WD, Gonçalves SC, Nunes G. Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 787-90.
15. Moreira WD, Fuchs FD, Ribeiro JB, Appel LJ. The effects of two aerobic training intensities on ambulatory blood pressure in hypertensive patients: results of a randomized trial. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 637-42.
16. Lubianca Neto JF, Fuchs FD, Facco SR, Gus M, Fasolo L, Mafessoni R, Gleissner AL. Is epistaxis evidence of end-organ damage in patients with hypertension? *Laryngoscope* 1999; 109: 1111-5.
17. Fuchs FD, Moreira LB, Pires CP, Torres FS, Furtado MV, Moraes RS, Wiehe M, Fuchs SC, Lubianca Neto JF. Absence of association between hypertension and epistaxis: a population-based study. *Blood Press.* 2003;12(3):145-8.

18. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 547-51.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL. The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
20. Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, Moreira LB, Moraes RS, Rosito GA, Sorucco A, Atanazio P, Machado R. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and changes in lifestyle in a Brazilian hypertensive cohort. *Journal of Hypertension* 1997; 15: 783-92.
21. Weir RJ, Briggs E, Mack A, Naismith L, Taylor L, Wilson E. Blood pressure in women taking oral contraceptives. *Br Med J* 1974; 1: 533-35.
22. Cook NR, Scherr PA, Evans DA, Laughlin LW, Chapman WG, Rosner B, Kass EH, Taylor JO, Hennekens CH. Regression analysis of changes in blood pressure with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1985;121: 530-40.
23. Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB, WHO programme for mapping Best Practices in Reproductive Health. Contraception for women in selected circumstances. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1100-1112.
24. Seibert C, Barbouche E, Fagan J, Myint E, Wetterneck T, Wittemyer M. Prescribing Oral Contraceptives for Women Older than 35 Years of Age. *Ann Intern Med* 2003; 138: 54-64.
25. Narkiewicz K, Graniero GR, D'Este D, Mattarei M, Zoncin P, Palatini P. Ambulatory blood pressure in mild hypertensive women taking oral contraceptives- A case-control study. *Am J Hypertens* 1995;8: 249-53

26. Pooling Project Cooperative Group: relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the National Cooperative Pooling Project. *J Chron Dis* 1978; 31: 201-306.
27. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
28. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.

Table 1. Baseline characteristics of the sample by stopping the use of hormonal contraception (mean \pm SD or n (%), when appropriate)

Characteristics	Stopped N = 44	Did Not Stop N = 28	P *
Age (years)	38.3 \pm 5.8	37.0 \pm 6.97	0.404
White (n, %)	36 (81.8%)	22 (78.6%)	0.734
Monthly income (wages)	2.9 \pm 0.6	2.8 \pm 0.5	0.678
Schooling (years)	7.1 \pm 3.4	7.60 \pm 3.29	0.548
Body Mass Index	29.1 \pm 5.3	27.0 \pm 5.1	0.125
Time of SAH** (years)	3.0 \pm 1.9	2.8 \pm 1.4	0.562
Nr. of drugs in initial evaluation (n, %)			0.138
None	27 (65.9%)	12 (42.9%)	
One	11 (26.8%)	11 (39.3%)	
Two or more	3 (7.3%)	5 (17.9%)	
Initial Systolic Blood Pressure (mmHg)	152.7 \pm 20.3	159 \pm 28	0.274
Initial Diastolic Blood Pressure (mmHg)	98.7 \pm 10.8	103.0 \pm 20.5	0.242
Nr. of drugs in follow-up (n, %)			0.05
None	23 (57.5%)	10 (37%)	
One	12 (30%)	7 (25.9%)	
Two or more	5 (12.5%)	10 (37%)	
Follow-up time (months)	6.9 (8.5)	5.8 (5.3)	0.543

* Student t-test for continuous variables; χ^2 test for categorical variables

** SAH = Systemic Arterial Hypertension

Table 2. Ambulatory Blood Pressure (mmHg) at Baseline and Follow-up (means \pm SD), with the Corresponding Deltas (means \pm SE), by Group

VARIABLES	GROUP	BASELINE	FOLLOW-UP	DELTA	P*	DELTA ** ADJUSTED	P**
SBP	Stopped	152.7 \pm 20.3	139.3 \pm 18	13.7 (3.1)	0.09	15.1 (2.6)	0.004
	Did not stop	159 \pm 28	154 \pm 21.8	5 (4.1)		2.8 (3.2)	
DBP	Stopped	98.7 \pm 10.8	89.7 \pm 11.2	9.3 (1.9)	0.22	10.4 (1.8)	0.008
	Did not stop	103 \pm 20.5	98.7 \pm 14	4.3 (3.7)		2.7 (2.2)	

SBP indicates systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

**Adjusted for the respective baseline blood pressure and age

Table 3. Proportion of Patients who had Their Prognosis Improved According to the Suspension of Oral Contraceptives

Followed the recommendation of stopping OC	20 mmHg reduction in SBP or 10 mmHg in DBP*	
	YES	NO
Stopped	22 (50%)	22 (50%)
Did not stop	8 (28.6%)	20 (71.4%)
TOTAL	30 (41.7%)	42 (58.3%)

Exact Fisher Test – P = 0.089

Odds ratio (CI 95%) = 0.40 (0.15 – 1.10)

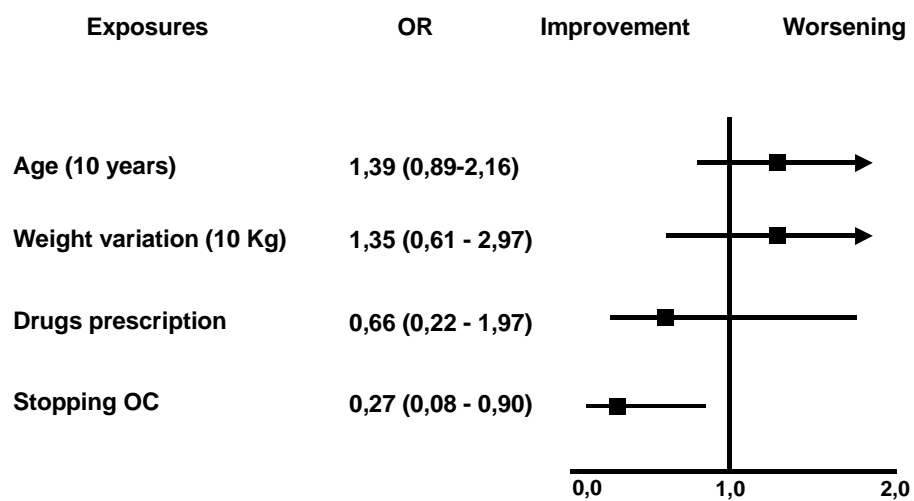


Figura 1. Association between stopping OC and improvement in prognosis (reduction of at least 10 mmHg in diastolic blood pressure or 20 mmHg in systolic blood pressure) adjusted to other variables of exposure.

8. Artigo em Português

**Suspensão Dos Anticoncepcionais Orais: Uma Intervenção Efetiva Para
Redução Da Pressão Arterial Em Mulheres Hipertensas.**

Jaqueline Neves Lubianca¹; Leila Beltrami Moreira^{1,2}; Miguel Gus^{1,3}; Flávio Danni Fuchs^{1,3}

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas¹, Departamento de Farmacologia Clínica² e Cardiologia³, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Endereço para correspondência:
Flávio Danni Fuchs
Serviço de Cardiologia, sala 2061
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Ramiro Barcelos 2350
90035-903, Porto Alegre – RS, Brazil
Fone/Fax: (51) 3316-8420
e-mail ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Incentivos: CAPES, CNPq e FAPERGS

Resumo

Objetivos: Comparar a variação da pressão arterial em hipertensas que suspenderam ou não o anticoncepcional oral (AO).

Métodos: Estudo de coorte, prospectivamente planejado, envolvendo 73 mulheres que consultaram no Ambulatório de Hipertensão com idade < 50 anos e usuárias de AO. A pressão arterial foi aferida segundo normas técnicas e classificada pela média de seis determinações. Pacientes que seguiram a recomendação de suspender o uso de AO foram comparadas a pacientes que não seguiram. Os desfechos principais foram a redução da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e a redução de 20mmHg na PAS ou de 10 mmHg na PAD (melhora prognóstica).

Resultados: A idade média das pacientes foi de 37,7 (\pm 6,2) anos e o tempo de seguimento de 6,6 (\pm 7,5) meses. As características iniciais não diferiram entre os grupos. Houve tendência para menor PAS final em pacientes que suspenderam o AO ($P = 0,09$), enquanto que a PAD final não diferiu significativamente entre os grupos ($P = 0,22$). Em modelo de regressão linear múltipla, observou-se diferença significativa no delta de PAS e PAD entre os grupos de comparação, sendo as reduções maiores no grupo que suspendeu o AO: 15 mmHg na PAS e 10 mmHg na PAD (Delta de PAS - $P = 0,004$; Delta de PAD - $P=0,008$, ajustados). Pacientes que suspenderam o AO tiveram uma chance 73% maior de apresentar melhora prognóstica quando comparadas às que não suspenderam após controle para idade, variação de peso corporal e prescrição de anti-hipertensivos (OR = 0,27; IC 95% 0,08 – 0,90).

Conclusões: A suspensão de uso de AO combinados por pacientes com hipertensão arterial em atendimento ambulatorial se acompanha de redução clinicamente relevante da pressão arterial e presumível melhora prognóstica, constituindo-se em medida não-medicamentosa efetiva no controle da hipertensão.

Palavras-chave: anticoncepcionais orais, hipertensão arterial sistêmica, pressão arterial.

Introdução

Aproximadamente 34,5 milhões (59%) de mulheres nos Estados Unidos realizam contracepção¹. Quinze milhões dessas são usuárias de AO². No Brasil, a frequência é semelhante (53%), sendo que os anticoncepcionais orais e a ligadura tubária correspondem a 85% dos métodos³. Estudo realizado em Porto Alegre, encontrou 81,8% de usuárias de AO entre 342 mulheres na idade reprodutiva⁴.

Apesar de várias tentativas de reduzir a incidência de efeitos indesejáveis dos AO, muitos ainda persistem e dificilmente serão eliminados. O aumento dos níveis pressóricos está entre os efeitos adversos comumente referidos^{5,6}, sendo hipertensão arterial sistêmica reconhecida como contra-indicação relativa ao uso de AO⁷.

A maioria dos estudos documentando associação entre hipertensão arterial sistêmica e uso de contraceptivos envolveram compostos de primeira geração (50 µg ou mais de estrógeno). Postulou-se que a incidência de hipertensão fosse inferior com o emprego de doses menores de estrógeno^{8,9}. Entretanto, elevações significativas da pressão arterial foram verificadas mesmo com pílulas monofásicas contendo 30 µg de estrógeno¹⁰.

Em um estudo de coorte, detectou-se praticamente o dobro de risco para o desenvolvimento de HAS nas usuárias atuais de contraceptivos orais, quando comparadas com não-usuárias¹¹. Recentemente, identificamos que entre pacientes hipertensas referidas para um ambulatório especializado as usuárias de contraceptivos orais tinham maior probabilidade de estar com a PA não controlada, predominantemente às custas da pressão diastólica¹².

Assim, usuárias de contraceptivos orais apresentam significativa elevação dos níveis

pressóricos, a qual pode sobrepor-se a valores já elevados em mulheres hipertensas, determinando-lhes piora no estágio prognóstico. A substituição do método contraceptivo pode se constituir em medida efetiva de redução de pressão arterial e de sua morbidade conseqüente, mas não há pesquisas primariamente dirigidas à avaliação da efetividade dessa medida.

O objetivo desta investigação consiste em avaliar a efetividade anti-hipertensiva da suspensão de contraceptivos orais em ambulatório de pacientes com hipertensão arterial .

Materiais e Métodos

Os dados desta investigação foram coletados em estudo de coorte, prospectivamente planejado, em andamento desde 1989 no Ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Descrição mais detalhada e resultados dessa investigação têm sido publicados ¹²⁻¹⁸.

Em um registro de aproximadamente 2.200 pacientes atendidos entre os anos de 1989 e 2002 identificaram-se 73 mulheres hipertensas e usuárias de anticoncepcionais orais e que constituíram a amostra desta investigação.

Todas participantes foram avaliadas segundo o protocolo empregado no estudo maior, que inclui extensa coleta de dados de história médica, exame físico e avaliação complementar.

A pressão arterial foi aferida segundo normas técnicas¹⁹ em 3 consultas consecutivas. Em cada visita, foram realizadas duas aferições da pressão arterial, com intervalo de 5 minutos. A média das 6 determinações da pressão arterial – pressão arterial usual – foi utilizada para diagnóstico e classificação da hipertensão arterial e definida como

pressão classificatória. O diagnóstico e classificação da pressão arterial seguiu as recomendações do Joint National Committee VII¹⁹.

Questões sobre uso de métodos contraceptivos (a época da consulta ou no passado) e método empregado (método de Ogino-Knaus “tabelinha”, preservativos, “pílula”, DIU ou diafragma) foram especificamente formuladas.

A todas pacientes em uso de contraceptivos hormonais foi recomendado mudança de método sob orientação de ginecologista, explicando-se as razões da medida. Nas consultas de seguimento indagava-se, por protocolo, se a paciente tinha suspenso o uso do contraceptivo. Os grupos de comparação foram constituídos por pacientes que haviam suspenso e por pacientes que ainda os estavam utilizando no momento da consulta de seguimento.

A variável de desfecho foi a variação de pressão arterial entre a avaliação inicial e a consulta de seguimento. Adicionalmente, computou-se variável nominal dicotômica representativa da melhora prognóstica (resposta favorável), correspondente a redução de pelo menos 20 mmHg na pressão sistólica ou 10 mmHg na pressão diastólica entre as duas consultas.

Os resultados foram tabulados em microcomputador IBM-PC, em banco de dados criado com o programa EPI-INFO, com programação para avaliação de consistência, procedendo-se as análises estatísticas em programa SPSS versão 10.0.

Características prognósticas basais foram comparadas pelo teste *t* de Student ou pelo teste do Qui-quadrado quando cabíveis.

Computaram-se deltas de pressão sistólica e diastólica, correspondentes a diferença entre a pressão basal e a de seguimento, testando-as por teste *t* de Student para amostras independentes. Em modelo multivariado (análise de covariância) os deltas de pressão arterial entre os grupos foram ajustados para as pressões basais, idade, adesão à terapia

medicamentosa e à dieta hipocalórica.

A proporção de pacientes que apresentaram melhora prognóstica (queda de pelo menos 20 mmHg na PA sistólica ou 10 mmHg na diastólica) nos dois grupos foi avaliada pelo teste do Qui-quadrado. Melhora prognóstica foi adicionalmente incluída como variável dependente em modelo de regressão logística, controlando-se para a idade, prescrição de drogas anti-hipertensivas e variação de peso corporal. Pelo reduzido tamanho da amostra, correram-se modelos em paralelo incluindo-se conjuntos de variáveis explanatórias em cada um.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA.

Resultados

A idade média das pacientes estudadas foi de $37,7 \pm 6,2$ anos. O seguimento foi de $6,6 \pm 7,5$ meses. As características basais não diferiram entre os grupos (tabela 1).

A proporção de pacientes classificadas nos diversos estágios do JNC-VII foi similar entre os grupos: 9,1% estavam com a pressão controlada, 45,5% estavam no estágio I e 45,5% no estágio II no grupo de pacientes que posteriormente aderiu a suspensão de AO. A proporção de pacientes com pressão controlada inicialmente entre as que não suspenderam o anticoncepcional no seguimento era de 17,9%, estando 25% classificada no estágio I e 57,1% no estágio II ($P = 0,18$ para a comparação entre os grupos).

Houve tendência para menor pressão arterial sistólica no seguimento em pacientes que suspenderam o uso de AO, enquanto que a pressão arterial diastólica final não diferiu significativamente entre os grupos (tabela 2). Controlando-se para pressões arteriais iniciais e idade, observou-se diferença significativa no delta de pressão arterial sistólica e diastólica entre os grupos de comparação, sendo as variações maiores no grupo que seguiu a

recomendação de suspender os AO (tabela 2). A inclusão de outras covariáveis no modelo, variação de peso entre as consultas e prescrição de medicamentos na consulta inicial não modificou de forma significativa os resultados.

Houve tendência de haver melhora prognóstica, definida como uma redução de pelo menos 20 mmHg na PAS ou 10 mmHg na PAD, em pacientes que suspenderam o anticoncepcional oral (tabela 3). Ajustando-se para idade, variação de peso entre as consultas e prescrição de medicamentos na consulta inicial, a associação entre adesão à prescrição de suspender o uso de anticoncepcional hormonal e melhora prognóstica, mostrou-se significativa (Figura 1). Em modelos com outras variáveis de controle, a suspensão de anticoncepcionais orais permaneceu positivamente associada com a melhora prognóstica, com variação discreta de intensidade e significância. Com controle para idade e pressões basais, a odds ratio para suspensão de anticoncepcionais foi de 0,24 (IC95% 0,07 a 0,80). Controlando-se para idade, adesão informada à prescrição medicamentosa e à dieta hipocalórica no seguimento a odds ratio para suspensão de anticoncepcionais foi de 0,37 (IC95% 0,13 a 1,05).

Discussão

O registro detalhado de informações disponíveis neste estudo de coorte permitiu demonstrar que a suspensão de anticoncepcionais hormonais em condições reais de atendimento de pacientes hipertensas promove redução significativa da pressão arterial. A identificação de efetividade desta medida não encontra paralelo em outros estudos, como de resto se carece de avaliação consistente de efetividade de medidas anti-hipertensivas. Nesta mesma coorte, identificou-se que a adesão à dieta hipocalórica e ao uso de medicamentos se acompanha de efeito anti-hipertensivo, ao passo que adesão a recomendação de aumentar a

atividade física e a dieta hipossódica não se mostraram efetivas²⁰. Assim, a adesão a recomendação de suspender ACO configura-se como outra medida anti-hipertensiva com efetividade demonstrada. A magnitude do efeito, na ordem de 12,3 mmHg para a PAS e 7,7 mmHg para a PAD suplanta a demonstrada para outras intervenções não-medicamentosas aceitas como eficazes ¹⁹.

Os presentes achados eram de certa forma antecipados. A associação entre o uso de ACO e a elevação da PA tem sido repetidamente demonstrada ^{11, 21-24}, assim como a recomendação de suspender os anticoncepcionais orais em mulheres que desenvolveram HAS como seu efeito adverso ⁹. No relatório do último Joint National Committee - JNC 7, reforça-se que os anticoncepcionais orais elevam a pressão arterial e que o risco de hipertensão aumenta com a duração de uso. Recomendam que usuárias de AO devem ter seus níveis pressóricos conferidos regularmente durante o uso e que aparecimento de hipertensão é motivo para considerar outras formas de anticoncepção¹⁹.

A maioria dos estudos, entretanto, enfoca o desenvolvimento de hipertensão em mulheres previamente normotensas. Há somente dois estudos ^{12,25} em pacientes com diagnóstico prévio de hipertensão, nos quais observou-se associação positiva entre pressão arterial e uso de anticoncepcional oral, antecipando que a retirada dos AO poderia ser uma medida adequada para melhor controle da pressão arterial em mulheres com hipertensão arterial.

A relação entre o aumento da PA arterial e risco para doenças cardiovasculares e renais foi demonstrada em estudos de coorte ^{26,27}, onde observou-se que os riscos são diretamente proporcionais aos níveis pressóricos usuais dos indivíduos. Metanálise ²⁸ que avaliou 1 milhão de indivíduos sob risco (12,7 milhões de pessoas-ano) demonstrou que o risco para eventos cardiovasculares aumenta de forma constante a partir de 75 mmHg de pressão diastólica usual e de 115 mmHg de pressão sistólica usual, dobrando a cada 10

mmHg no primeiro caso e a cada 20 mmHg no segundo. Os resultados aqui obtidos demonstram que suspender os AO determina, praticamente, redução em 50% dos riscos cardiovasculares.

O presente estudo apresenta algumas limitações incontornáveis. A pequena amostra estudada, limitada ao número de pacientes que satisfaziam os critérios de inclusão, dificulta a interpretação de resultados negativos. Apesar do baixo poder estatístico, a magnitude das diferenças entre os grupos emergiu como estatisticamente significativo após controle para variáveis de confusão. Ainda assim, o reduzido tamanho da amostra impediu o controle simultâneo para todas as variáveis de confusão. Por não se tratar de um ensaio clínico, não se pode excluir que parte do efeito da redução da pressão arterial nas pacientes que seguiram a recomendação de suspender os AO deva-se a outras características prognósticas não controladas nos modelos. As com maior potencial, entretanto, foram incluídas.

Em síntese, demonstramos que a suspensão de uso de anticoncepcionais hormonais por pacientes com hipertensão arterial em atendimento ambulatorial se acompanha de redução clinicamente relevante da pressão arterial e com presumível melhora prognóstica. Sua extensão a todas as pacientes nesta condição, com adequada substituição do método contraceptivo, pode constituir em medida de relevante repercussão individual e populacional em pacientes hipertensas.

Referências Bibliográficas

1. Peterson, LS. Contraceptive use in the United States: 1982-90. Advance Data from Vital Health Statistics of the CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION/ National Center for Health Statistics 1995; 260:1-15.
2. Dardano KI, Burkman RT. Contraceptive compliance. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 933-41.
3. Moreno, L. Residential mobility and contraceptive use in Northeastern Brazil. 1994; Calverton, Md: Macro International. No 9: 1-36.
4. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol* 1994, 63: 473-79.
5. Nichols M, Robinson G, Bounds W, Newman B, Guillebaud J. Effect of four combined oral contraceptives on blood pressure in the pill-free interval. *Contraception* 1993;47: 367-376.
6. Qifang S, Deliang L, Xiurong J, Haifang L, Zhongshu Z. Blood pressure changes and hormonal contraceptives. *Contraception* 1994; 50: 131-141.
7. Murad V. Anticoncepcionais orais e complicações cardiovasculares. *Arq. Bras. Cardiol.* 1983; 40:215-221.
8. Malatino LS, Glen L, Wilson ESB. The effects of low dose estrogen-progestogen oral contraceptives on blood pressure and the renin-angiotensin system. *Curr Ther Res.* 1988; 43: 743-49.
9. Kaplan NM. The treatment of hypertension in women. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 563-567.
10. Wilson ESB, Cruickshank J, McMaster M, Weir RJ. A prospective controlled study of the effect on blood pressure of contraceptive preparations containing different types and dosages of progestagen. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:1254-1260.

11. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94:483-9.
12. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception* 2003; 67: 19-24.
13. Gus M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Wiehe M, Silva AF, Albers F, Fuchs FD. The association between different measurements of obesity and the incidence of hypertension. *Am J Hypert* 2004; 17: in press.
14. Fuchs FD, Gus M, Moreira LB, Moreira WD, Gonçalves SC, Nunes G. Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 787-90.
15. Moreira WD, Fuchs FD, Ribeiro JB, Appel LJ. The effects of two aerobic training intensities on ambulatory blood pressure in hypertensive patients: results of a randomized trial. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 637-42.
16. Lubianca Neto JF, Fuchs FD, Facco SR, Gus M, Fasolo L, Mafessoni R, Gleissner AL. Is epistaxis evidence of end-organ damage in patients with hypertension? *Laryngoscope* 1999; 109: 1111-5.
17. Fuchs FD, Moreira LB, Pires CP, Torres FS, Furtado MV, Moraes RS, Wiehe M, Fuchs SC, Lubianca Neto JF. Absence of association between hypertension and epistaxis: a population-based study. *Blood Press*. 2003;12(3):145-8.
18. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 547-51.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL. The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation

- and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
20. Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, Moreira LB, Moraes RS, Rosito GA, Sorucco A, Atanazio P, Machado R. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and changes in lifestyle in a Brazilian hypertensive cohort. *Journal of Hypertension* 1997; 15: 783-92.
 21. Weir RJ, Briggs E, Mack A, Naismith L, Taylor L, Wilson E. Blood pressure in women taking oral contraceptives. *Br Med J* 1974; 1: 533-35.
 22. Cook NR, Scherr PA, Evans DA, Laughlin LW, Chapman WG, Rosner B, Kass EH, Taylor JO, Hennekens CH. Regression analysis of changes in blood pressure with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1985;121: 530-40.
 23. Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB. WHO programme for mapping Best Practices in Reproductive Health. Contraception for women in selected circumstances. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1100-1112.
 24. Seibert C, Barbouche E, Fagan J, Myint E, Wetterneck T, Wittemyer M. Prescribing Oral Contraceptives for Women Older than 35 Years of Age. *Ann Intern Med* 2003; 138: 54-64.
 25. Narkiewicz K, Graniero GR, D'Este D, Mattarei M, Zoncin P, Palatini P. Ambulatory blood pressure in mild hypertensive women taking oral contraceptives- A case-control study. *Am J Hypertens* 1995;8: 249-53.
 26. Pooling Project Cooperative Group: relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the National Cooperative Pooling Project. *J Chron Dis* 1978; 31: 201-306.
 27. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure:

prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.

28. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.

Tabela 1. Características basais da amostra pela suspensão de anticoncepção hormonal (média \pm DP ou n (%), quando cabível)

CARACTERÍSTICAS	SUSPENDERAM N = 44	NÃO SUSPENDERAM N = 28	P *
Idade (anos)	38,3 \pm 5,8	37,0 \pm 6,97	0,404
Cor branca (n, %)	36 (81,8%)	22 (78,6%)	0,734
Renda mensal (salários)	2,9 \pm 0,6	2,8 \pm 0,5	0,678
Escolaridade (anos)	7,1 \pm 3,4	7,60 \pm 3,29	0,548
Índice de Massa Corporal	29,1 \pm 5,3	27,0 \pm 5,1	0,125
Tempo de HAS (anos)	3,0 \pm 1,9	2,8 \pm 1,4	0,562
Nº drogas avaliação inicial (n, %)			0,138
Nenhuma	27 (65,9%)	12 (42,9%)	
Uma	11 (26,8%)	11 (39,3%)	
Duas ou mais	3 (7,3%)	5 (17,9%)	
Pressão arterial sistólica inicial (mmHg)	152,7 \pm 20,3	159 \pm 28	0,274
Pressão arterial diastólica inicial (mmHg)	98,7 \pm 10,8	103,0 \pm 20,5	0,242
Nº drogas seguimento (n, %)			0,05
Nenhuma	23 (57,5%)	10 (37%)	
Uma	12 (30%)	7 (25,9%)	
Duas ou mais	5 (12,5%)	10 (37%)	
Tempo de seguimento (meses)	6,9 (8,5)	5,8 (5,3)	0,543

* Teste de t de Student para variáveis contínuas; Qui-Quadrado para variáveis categóricas

Tabela 2. Pressão arterial (mmHg) inicial e no seguimento (média \pm DP), com os deltas correspondentes (média \pm EP), por grupos

VARIÁVEIS	GRUPOS	INICIAL	SEGUIMENTO	DELTA BRUTO	P*	DELTA ** AJUSTADO	P**
PAS	Suspendeu	152,7 \pm 20,3	139,3 \pm 18	13,7 (3,1)	0,09	15,1 (2,6)	0,004
	Não suspendeu	159 \pm 28	154 \pm 21,8	5 (4,1)		2,8 (3,2)	
PAD	Suspendeu	98,7 \pm 10,8	89,7 \pm 11,2	9,3 (1,9)	0,22	10,4 (1,8)	0,008
	Não suspendeu	103 \pm 20,5	98,7 \pm 14	4,3 (3,7)		2,7 (2,2)	

PAS – pressão arterial sistólica; PAD pressão arterial diastólica

**Ajustada para pressão arterial inicial e idade

Tabela 3. Proporção de pacientes com melhora prognóstica de acordo com a suspensão dos anticoncepcionais orais

Seguiu a recomendação de suspender AO	Redução de 20 mmHg na PAS ou de 10 mmHg na PAD*	
	SIM	NÃO
SIM	22 (50%)	22 (50%)
NÃO	8 (28,6%)	20 (71,4%)
TOTAL	30 (41,7%)	42 (58,3%)

* Teste exato de Fischer – $P = 0,089$

Razão de Chances (IC 95%): 0,40 (0,15 – 1,10)

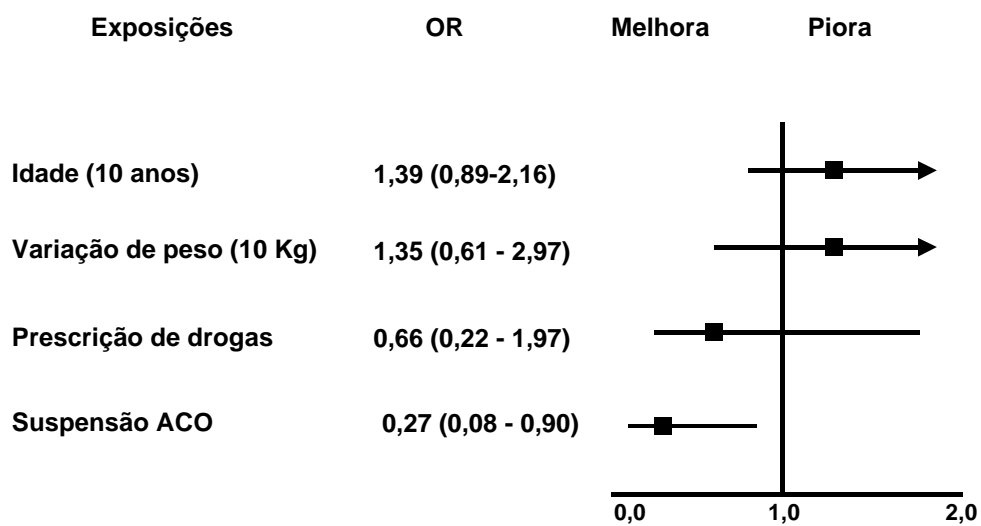


Figura 1. Associação entre Suspensão de AO e Melhora Prognóstica (diminuição de pelo menos 10 mmHg de pressão diastólica ou 20 mmHg de pressão sistólica), ajustada para as demais variáveis de exposição.

9. Anexos

Anexo I – Ficha do Ambulatório de Hipertensão Arterial - Ficha I: Dados Básicos

Anexo II – Ficha do Ambulatório de Hipertensão Arterial - Ficha II: Seguimento

