

# 29 Contraceção hormonal

Maria Gil Varela

## 1. INTRODUÇÃO

Desde 1960, altura em que pela primeira vez foi utilizada a contraceção estroprogestativa (EP), que a investigação nesta área se tem desenvolvido no sentido de, mantendo a elevada eficácia, se reduzam os efeitos secundários. Os progressos na investigação contemplaram sobretudo a modificação da molécula de progestagénio, conferindo-lhes maior poder antigonadotrófico, o que possibilitou reduzir substancialmente a dose de etinilestradiol (EE). Os efeitos secundários dos EP são fundamentalmente da responsabilidade da fracção estrogénica, pelo que tem sido preocupação dos investigadores a possibilidade de utilizar o estradiol na formulação EP. Foi comercializada agora em Portugal uma «pílula» com valerato de estradiol (E2V) que é a forma esterificada de estradiol 17- $\beta$  rapidamente absorvido e hidrolisado em estradiol. É pois a primeira «pílula» que contém como fracção estrogénica o estradiol 17- $\beta$ . O progestativo desta formulação é o dienogeste (DNG) e o nome comercial é Qlaira®. Foi, assim, dado mais um passo no aperfeiçoamento da contraceção EP.

Os novos compostos apresentam uma diminuição acentuada na sua dosagem e alteração do tipo de moléculas, nomeadamente dos progestativos bem como diferentes formas de administração.

Como já foi referido no capítulo 16 do Volume I deste Manual, o estrogénio usado nos contraceptivos hormonais é o EE, e os progestativos diferem conforme os compostos.

As características próprias de cada molécula de progestativo facultam ao clínico uma escolha apropriada à mulher, nas diferentes situações clínicas.

## 2. CONTRACEÇÃO ESTROPROGESTATIVA

A contraceção hormonal oral com EP representa o método de contraceção reversível mais utilizado a nível mundial, dado o seu elevado grau de eficácia (índice de Pearl < 0,5) e as vantagens que apresenta em algumas situações clínicas como na diminuição do fluxo menstrual com consequente melhoria nos casos de anemia, no tratamento da dismenorrea e do acne, na melhoria dos sinais de hiperandrogenismo e na regularização dos ciclos. Os efeitos benéficos contemplam ainda uma redução do risco de cancro do endométrio e do ovário, redução dos casos de patologia benigna da mama e de quistos do ovário e diminuição da gravidade nas infecções pélvicas.

A contraceção EP actualmente disponível difere substancialmente da utilizada nos anos 60. A dose de EE é igual ou inferior a 35  $\mu$ g e a de progestativos de 1.ª geração (noretisterona, norgestrinona e linestranol), de 2.ª geração (norgestrel e levonorgestrel) e de 3.ª geração (desogestrel, gestodeno e norgestimato) situa-se entre 0,1 e 1,5 mg. As novas moléculas de progestativos foram desenvolvidas no sentido de reduzir o efeito androgénico e aumentar o efeito antigonadotrófico. Os progestativos sintéticos utilizados

na contracepção EP são derivados da nortestosterona; os de 1.<sup>a</sup> geração pertencem ao grupo dos estranos e os de 2.<sup>a</sup> e 3.<sup>a</sup> geração são derivados do grupo dos gonanos; o acetato de ciproterona é derivado da 17-hidroxiprogesterona. Os progestativos mais recentes de 2.<sup>a</sup> e 3.<sup>a</sup> geração têm uma acção antigonadotrófica mais acentuada. Um novo progestativo, a drospirenona, foi sintetizado a partir da espironolactona e apresenta, para além das características antiandrogénicas, propriedades antimineralocorticóides, o que lhe confere particulares indicações, entre outras, nas situações de aumento de peso com outros tipos de progestativo. Esta substância pode provocar hipercaliemia, pelo que está contra-indicada nas situações de insuficiência renal, supra-renal e hepática e na medicação crónica com fármacos que provoquem aumento de potássio. Os progestativos utilizados na contracepção hormonal têm efeitos progesterona-*like* mas também estrogénicos ou antiestrogénicos, androgénicos ou antiandrogénicos, glicocorticóides ou antimineralocorticóides e, assim, têm indicações consoante a molécula em causa. A diversidade de compostos per-

mite ao clínico uma escolha individualizada. O quadro 1 lista os efeitos associados aos diferentes tipos de compostos progestativos. As formulações EP podem ter uma dosagem fixa ao longo da toma (monofásicas) ou possuir uma dosagem variável ao longo do ciclo (multifásicas). A «pílula» clássica apresenta-se sob a forma de 21 comprimidos com sete dias livres de toma. Os compostos com drospirenona apresentam-se em formulações de 24 comprimidos activos e quatro de placebo. Os EP que contêm como progestagénio a drospirenona (Yasmin<sup>®</sup>, Yasminelle<sup>®</sup> e Yaz<sup>®</sup>) estão particularmente indicados nas situações de retenção hídrica e de sódio, com os outros compostos, uma vez que têm propriedades antimineralocorticóides. Como a drospirenona tem efeito antiandrogénico, estão indicados também nas situações de acne. A formulação 24/4 com diminuição de intervalo livre sem terapêutica (Yaz<sup>®</sup>) tem como indicação *major* as situações de síndrome pré-menstrual<sup>1</sup>. A síndrome pré-menstrual está presente em cerca de 3-5% das mulheres e consta de um conjunto de sintomas considerados como normais na fase pré-menstrual mas exacerbados e que se traduzem em depressão, ce-

**Quadro 1.** Progestativos e respectivos tipos de efeito

Tipo de efeito (parcial)	Progestativo
Estrogénico	Acetato de noretindrona
Antiestrogénico	Levonorgestrel
Antiandrogénico	Acetato de ciproterona Acetato de clormadinona DNG
Androgénico	Levonorgestrel Desosgestrel Gestodeno
Agonista da progesterona	Progesterona Trimegesterona
Glicocorticóide	Acetato de medroxiprogesterona Acetato de megestrol
Antimineralocorticóide	Drospirenona

faleias, irritabilidade. Em algumas mulheres pode surgir ou agravar-se a sintomatologia pré-menstrual com a toma clássica da «pílula» (21/7 dias). A formulação 24/4 tem ainda a vantagem de menos probabilidade de erro na toma, uma vez que esta é contínua. Em determinadas situações, pode estar indicado prolongar os dias de toma da «pílula»,

nomeadamente em caso de endometriose, dismenorria e síndrome pré-menstrual grave. A tendência mundial vai nesse sentido por opção da mulher.

Os EP podem ser administrados por via oral, transdérmica ou intravaginal. No quadro 2 estão listados os EP comercializados em Portugal e as respectivas composições hormonais.

**Quadro 2.** Compostos EP comercializados em Portugal

Composto	Nome comercial	Posologia
<b>Administração oral</b>		
Gestodeno 0,075 mg + EE 20 µg	Minigeste*	21/28
	Estinette*	21/28
	Gynera*	21/28
Gestodeno 0,075 mg + EE 30 µg	Minulet*	21/28
	Effiplen*	21/28
	Microgeste*	21/28
Gestodeno 0,06 mg + EE 15 µg	Minesse*	21/28
	Gracial*	21/28
Desogestrel 0,025 mg + EE 40 µg	Marvelon*	21/28
Desogestrel 0,15 mg + EE 30µg	Mercilon*	21/28
Desogestrel 0,15 mg + EE 20µg	Novynete*	21/28
	Valette*	21/28
Dienogeste 2 mg + EE 30µg	Qlaira*	26/28
Dienogeste 2-3 mg + E2V 1-3 mg	Diane*	21/28
Acetato de ciproterona 2 mg + EE 35 µg	Yasmin*	21/28
Dropirenona 3 mg + EE 30 µg	Yasminelle*	21/28
Dropirenona 3 mg + EE 20 µg	Yaz*	24/28
	Belara®	21/28
Clormadinona 2 mg + EE 30 µg	Libeli®	21/28
	Miranova*	21/28
Levonorgestrel 0,1 mg + EE 20 µg	Microgynon*	21/28
Levonorgestrel 0,15 mg + EE 30 µg		
<b>Administração transdérmica</b>		
Norelgestromina 0,15 mg + EE 20 µg	Evra*	Semanal
<b>Administração vaginal</b>		
Etonorgestrel 0,120 mg + EE 15 µg	NuvaRing®	Mensal

## 2.1. MECANISMO DE ACÇÃO

Os EP actuam inibindo a ovulação: os estrogénios suprimem a secreção da hormona folículo-estimulante (FSH) e o progestativo a secreção da hormona luteinizante (LH). Ao inibir a secreção de FSH não se dá a selecção e o desenvolvimento do folículo dominante. A acção antigonadotrófica é mais acentuada nos progestativos de 2.ª e 3.ª geração.

Os progestativos actuam também a nível periférico alterando as características do muco tornando-o mais espesso, o que impede a penetração dos espermatozoides, e interferem com as características do endométrio, que se torna atrofico e impróprio para a nidacção. Esta alteração a nível do endométrio reduz substancialmente o volume da perda hemática periódica. Dado que os estrogénios potencializam o efeito antigonadotrófico dos progestativos (provavelmente por aumento dos receptores de progesterona), a dose de estrogénios têm vindo a reduzir-se nas novas formulações, mantendo-se a eficácia. Quando tomada correctamente, a «pílula» tem uma eficácia próxima de 100%, (índice de Pearl 0,7).

## 2.2. INDICAÇÕES DA CONTRACEPÇÃO ESTROPROGESTATIVA

A contracepção EP está indicada quando se pretende uma contracepção eficaz e a mulher aceita as desvantagens e efeitos secundários e na ausência de contra-indicações.

Está indicada, entre outras, em situações clínicas nas quais alguns dos efeitos benéficos actuam como terapêutica, como é o caso das situações de acne e de hirsutismo, nas mulheres que apresentam ciclos irregulares, na presença de dismenorrea acentuada que não cede aos analgésicos, na endometriose e na mastodinia pré-menstrual.

## 3. EFEITOS BENÉFICOS DA CONTRACEPÇÃO ESTROPROGESTATIVA

A contracepção EP, para além duma elevada eficácia, confere à mulher um controlo do ciclo e da sua fertilidade. É um método cómodo e não interfere com o acto sexual. Tem ainda a vantagem de melhorar a dismenorrea e reduzir o volume das perdas hemáticas e melhora as manifestações de hiperandrogenismo (acne e hirsutismo). Por regularizar os ciclos e ter uma elevada eficácia, é o método contraceptivo mais indicado nas jovens desde que cumpram a toma. A contracepção EP reduz também a incidência de endometriose e diminui o risco de cancro do ovário e do endométrio e da doença benigna da mama. A contracepção oral diminui a prevalência de quistos funcionais do ovário. Provavelmente pelo seu efeito sobre o muco e pela diminuição do fluxo menstrual, a contracepção EP reduz o número de casos de hospitalização por doença inflamatória pélvica por diminuição da gravidade e da frequência dos casos.

### 3.1. EFEITOS SECUNDÁRIOS DA CONTRACEPÇÃO ESTROPROGESTATIVA

Os efeitos secundários dos contraceptivos orais são raros e reversíveis com a suspensão. Estes efeitos são dependentes da composição do fármaco e variam consoante a susceptibilidade individual:

- Metrorragias escassas (*spotting*): podem surgir sobretudo nos primeiros ciclos e com as «pílulas» de mais baixa dosagem e habitualmente desaparecem espontaneamente.
- Cefaleias: são raras, mas surgem mais frequentemente no período pré-menstrual ou durante a semana livre de toma. A mudança de composto pode resultar, mas quando são acentuadas podem levar à suspensão da contracepção EP.

- Mastodinia: verifica-se sobretudo nas «pílulas» de clima estrogénico e é aconselhável mudar de tipo de composto.
- Aumento de peso: é raro, mas está relacionado com o efeito androgénico e/ou estrogénico dos compostos e com as «pílulas» que apresentam maior dosagem em estrogénios. Nos compostos mais recentes não tem expressão significativa.
- Amenorreia: é rara, deve eliminar-se a possibilidade de gravidez e a causa mais frequente é a atrofia do endométrio. Com a suspensão da toma retomam-se os ciclos.

A vasta gama de compostos e de vias de administração permitem ao clínico, e após explicação adequada à mulher sobre as vantagens e inconvenientes, optar pelo método que, sendo o indicado, vai ter maior adesão. A escolha do tipo de «pílula» vai basear-se nas características próprias de cada progestativo e na dosagem do EE.

### 3.2. COMPLICAÇÕES DOS ESTROPROGESTATIVOS

As complicações são sobretudo os fenómenos tromboembólicos venosos (trombose venosa profunda, trombose venosa cerebral e tromboembolia pulmonar) ou arteriais (enfarte do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais [AVC] isquémicos). São extremamente raros e estão relacionados com o EE e dependentes da dose.

A etiopatogenia dos fenómenos tromboembólicos venosos assenta na acção do EE sobre os factores da coagulação: aumento do fibrinogénio e dos factores VII, VIII e X e diminuição da antitrombina e das proteínas C e S. Está provado que a estas complicações estão associados vários factores etiológicos, como uma anomalia pré-existente dos factores da coagulação, o tabagismo e a idade superior a 35 anos.

Em relação ao tromboembolismo cerebral, em 11% dos casos há mutação do factor V de Leyden e em 26% existe mutação do gene

da protrombina. Ao associar-se EP o risco aumenta substancialmente segundo um estudo de Martinelli, et al<sup>2</sup>. No entanto, dada a raridade da prevalência destas alterações congénitas, não se justifica o seu estudo prévio à administração dos EP.

Quanto ao risco de enfarte do miocárdio, vários estudos apontam para um aumento deste sob contracepção EP (num estudo publicado em 1999 o risco relativo [RR] =1,4). O número de casos observados são raros e associados a outros factores de risco como antecedentes de hipertensão durante a gravidez e o tabagismo (mais de 10 cigarros por dia); o RR aumenta para 10 nas fumadoras de mais de 20 cigarros por dia e com idade superior a 35 anos.

Quanto aos AVC isquémicos o risco relativo é de 2,75, sendo este risco menor com a pílula de baixa dosagem. Este tipo de acidente vascular está na maior parte dos casos associado a outros factores de risco: obesidade, hipertensão, diabetes e tabagismo.

### 3.3. ESTROPROGESTATIVOS E METABOLISMO

Por acção do EE, o valor plasmático dos triglicéridos sofre um aumento, assim como o colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e há diminuição da fracção de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Os progestativos androgénicos aumentam o valor das LDL. Nos compostos de baixa dosagem estas alterações são habitualmente irrelevantes, devendo contudo fazer-se um controlo analítico, uma vez que estas alterações têm variabilidade individual e são mais frequentes nos primeiros meses de toma. Com as formulações com baixas doses de estrogénios e progestativos menos androgénicos, estas alterações do metabolismo lipídico não têm significado clínico.

Quanto ao metabolismo glucídico, há uma modificação no sentido de aumento de intolerância à glicose e hiperinsulinismo,

mas sem significado nas apresentações de baixa dosagem e com progestativos menos androgénicos (ver capítulo 16 do Volume I deste Manual).

### 3.4. INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alguns medicamentos, ao condicionar indução enzimática hepática, diminuem a biodisponibilidade dos EP orais. Os níveis séricos hormonais livres diminuem, por aumento da taxa da *sex hormone binding globulin* (SHBG), condicionando uma aceleração do seu metabolismo e diminuindo a eficácia.

Os medicamentos implicados nessa interacção são:

- Rifampicina: a indução enzimática é muito importante pelo que é necessária uma protecção contraceptiva suplementar que se deve manter até quatro semanas após a suspensão do tratamento.
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína e fenobarbital.
- Anti-retrovirais: lopinavir, nelfinavir, nevirapina e ritonavir.

### 3.5. CONTRA-INDICAÇÕES DA CONTRACEPÇÃO ESTROPROGESTATIVA

A maior parte das contra-indicações absolutas aos contraceptivos actuais são baseadas nos estudos realizados com os compostos de alta dosagem e que já não são comercializados. Estão referenciadas no capítulo 16 do Volume I deste Manual.

Contra-indicações relativas:

- Idade > 35 anos fumadora.
- Hipertensão.
- Cefaleias vasculares.
- Diabetes.
- Litíase biliar durante a gravidez.
- Hepatite.
- Depressão *major*.

Uma vez que os efeitos secundários e as complicações resultam do efeito metabólico condicionado pela passagem destes compostos pelo fígado, sobretudo quando

administrados por via oral, surgiram recentemente novas vias de administração de EP num esforço para reduzir os efeitos secundários e as complicações e, ao mesmo tempo aumentar a taxa de adesão, por maior tolerância destas vias. Assim podemos dispor da via transdérmica e da via vaginal na contracepção EP.

## 4. CONTRACEPÇÃO ESTROPROGESTATIVA TRANSDÉRMICA

A contracepção EP transdérmica apresenta-se sob a forma de um *patch*, o *patch* contraceptivo Evra®, que mede 4 x 5 cm e liberta diariamente 20 µg de EE e 150 µg de norelgestromina (derivado do norgestimato).



Figura 1. Aplicação de *patch*.

O *patch* é aplicado (Fig. 1) uma vez por semana durante três semanas com um intervalo livre de uma semana. Deve colocar-se no primeiro dia do ciclo, quando se inicia este tipo de contraceptivo ou no dia em que se iria retomar a «pílula», no caso de se estar a tomar. Os locais habituais de aplicação são o abdómen, o dorso ou os membros superiores. Não se devem aplicar nunca nas mamas. A adesividade não é habitualmente alterada pela humidade, o exercício físico, ou o calor.

A eficácia deste contraceptivo é semelhante à da contracepção oral (índice de Pearl de 0,7), mas é menor nas mulheres obesas com peso superior a 90 quilos<sup>3</sup>.

Tem a vantagem de concentrações hormonais constantes, o que reduz a prevalência de efeitos secundários, ao contrário do que acontece com a contracepção oral em que os níveis hormonais variam ao longo do dia. Tem como vantagem também uma margem de segurança superior à da contracepção oral. Esta margem de segurança, em caso de esquecimento, é de dois dias. A taxa de ovulação após três dias de incumprimento é de 2% na contracepção transdérmica e de 19 a 20% com os contraceptivos orais.

#### 4.1. INDICAÇÕES DA CONTRACEPÇÃO ESTROPROGESTATIVA TRANSDÉRMICA

A contracepção hormonal transdérmica está indicada em situações de:

- Não-aderência a outros tipos de contracepção hormonal.
- Polimedicação.
- Opção da mulher.
- Cefaleias, tensão mamária ou *spotting* com contraceptivos hormonais orais (níveis séricos constantes).

#### 4.2. EFEITOS SECUNDÁRIOS DA CONTRACEPÇÃO HORMONAL TRANSDÉRMICA

Os efeitos secundários do *patch* são semelhantes aos da contracepção oral.

As situações de *spotting* são menos frequentes uma vez que os níveis séricos são constantes. Um estudo randomizado comparando a farmacocinética do EE demonstrou que o nível sérico deste é mais elevado com o uso do *patch* cerca de 1,6 vezes, do que com os EP orais contendo 30 µg de EE. Como resultado da análise de três estudos epidemiológicos, o estado actual dos conhecimentos aponta no sentido de um risco tromboembólico 1,6 vezes superior nas utilizadoras de *patch* vs utilizadoras de EP contendo 30-35

µg de EE e norgestimato ou levonorgestrel<sup>4</sup>. O risco de aumento de enfarte de miocárdio não foi provado<sup>5</sup>.

#### 4.3. CONTRA-INDICAÇÕES DO PATCH CONTRACEPTIVO

As contra-indicações são as mesmas da contracepção oral.

### 5. ANEL VAGINAL CONTRACEPTIVO

O anel vaginal constitui uma forma de administração dos contraceptivos EP, por via vaginal. O que está comercializado em Portugal é o NuvaRing<sup>®</sup>. É constituído por um anel de polietileno transparente com um diâmetro de 54 mm e espessura de 4 mm, flexível, que se coloca na vagina durante três semanas consecutivas com um intervalo de uma semana. Na figura 2 podemos ver a forma de apresentação do anel vaginal e a flexibilidade do material de que é feito, o que facilita a sua colocação. Liberta por dia 15 µg de EE e 120 µg de etonorgestrel (metabolito do desogestrel) e mantém níveis séricos hormonais constantes, o que lhe confere um bom controlo do ciclo. A maior vantagem deste método é o de apresentar doses mais baixas de hormonas e a comodidade de aplicação (só uma vez ao mês). Quando se inicia o seu uso, deve ser colocado no primeiro dia do ciclo. A colocação é fácil e o anel mantém-se na vagina durante as três semanas, sem que seja sentido pela mulher. Na figura 3 pode ver-se o anel já colocado na vagina e a libertação hormonal constante. A eficácia é elevada (índice de Pearl 0,4). Tem vindo a ser cada vez mais utilizado, sobretudo pelas jovens, o que se considera uma mais-valia nesta faixa etária em que a taxa de não-cumprimento da contracepção oral é muito alta, com as consequentes gravidezes indesejáveis. São muito raros os casos de *spotting* (5% dos casos) e a regularização dos ciclos é a norma.

### 5.1. INDICAÇÕES DO ANEL VAGINAL CONTRACEPTIVO

O NuvaRing® está indicado sobretudo nas jovens, por ser a faixa etária em que é mais difícil cumprir as tomas na contraceção oral. Recomenda-se nos seguintes casos:

- Indicação para contraceção hormonal de baixa dosagem.
- Incumprimento da toma diária.
- Opção da mulher.

### 5.2. CONTRA-INDICAÇÕES AO ANEL VAGINAL CONTRACEPTIVO

- Contra-indicações à contraceção EP.
- Hipersensibilidade a algum composto do anel.

- Prolapso uterino (nas situações de prolapso não é possível manter o anel ou até colocá-lo).
- Dificuldade de manipulação dos genitais.

### 5.3. VANTAGENS DA CONTRACEÇÃO HORMONAL VAGINAL NUVARING®

O anel vaginal é um óptimo método contraceptivo pela comodidade, segurança e níveis hormonais constantes e baixos. Não provoca qualquer desconforto e não é sentido pelo companheiro durante o acto sexual. Pode, no entanto, ser retirado nessa altura e colocado após as relações, sem perda da eficácia.



Figura 2. NuvaRing®: forma de apresentação e demonstração de flexibilidade.

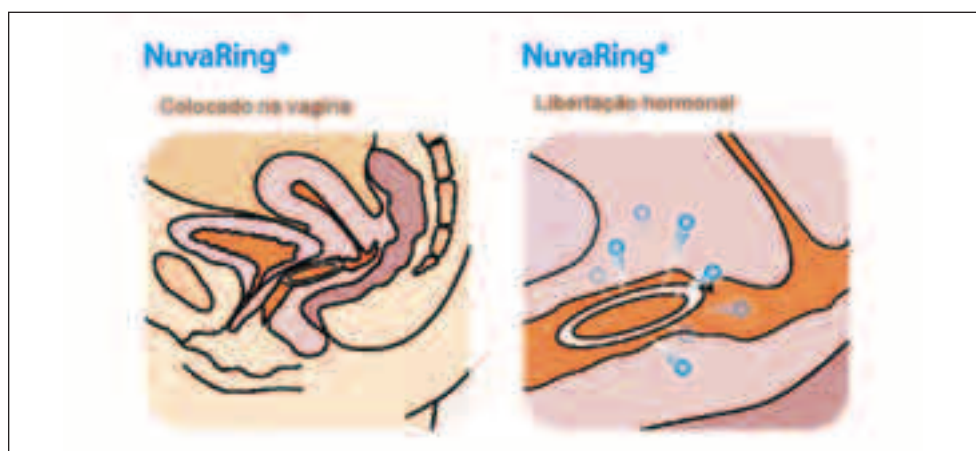


Figura 3. NuvaRing® aplicado na vagina.



## 6. CONTRACEPÇÃO PROGESTATIVA

A contracepção progestativa existe desde há 40 anos e foi utilizada como contracepção de segunda linha, em alternativa à contracepção EP, nos casos em que havia contra-indicação aos estrogénios e no curso do aleitamento. O aparecimento de novas moléculas, novas formulações e novas vias de administração, veio colocar a contracepção progestativa como uma opção de primeira linha a par com os EP.

A contracepção progestativa tem vindo a ser cada vez mais utilizada, sobretudo sob a forma de implante subcutâneo ou de dispositivo intra-uterino (DIU), quando se pretende uma contracepção de longa duração. Também estão indicados os microprogestativos orais nas situações de contra-indicação ao EE, como é por exemplo a doença cardiovascular. A forma injectável com o acetato de medroxiprogesterona (Depo Provera®) e os macroprogestativos orais estão indicados em situações particulares.

Actualmente dispomos de múltiplos tipos de contracepção progestativa. No quadro 3 estão listados os diferentes compostos, vias de administração e respectivas dosagens.

### 6.1. MECANISMO DE ACÇÃO DA CONTRACEPÇÃO PROGESTATIVA

O mecanismo de acção dos progestativos é diferente consoante o composto em causa, actuando uns sobretudo a nível periférico

(muco e endométrio) e outros com uma acção a nível central, inibindo a ovulação.

A nível do muco cervical aumentam a viscosidade e celularidade, impedindo a penetração dos espermatozóides. A nível do endométrio alteram a receptividade endometrial (acção antinidatória), provocam atrofia do endométrio, diminuição do número e do diâmetro das glândulas, redução da vascularização, aumento de vasos anormais e alteração dos marcadores de implantação. No caso do SIU com levonorgestrel, estas alterações são mais marcadas e acrescidas do efeito inflamatório no estroma endometrial. A nível das trompas os progestativos diminuem a motilidade tubar e a acção ciliar.

O bloqueio do pico ovulatório é inconstante e varia com o tipo de composto (muito inconstante para o SIU com levonorgestrel). Tem um efeito antigonadotrópico essencialmente no implante subcutâneo. Com os macroprogestativos (Primolut Nor®) e com o desogestrel na dose de 75 µg a anovulação está presente em 95% dos casos. Para que a eficácia dos microprogestativos orais se mantenha a toma tem que ser rigorosa (o intervalo de toma do desogestrel não deve exceder 36 horas).

Os macroprogestativos não estão aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) como contraceptivos mas podem ser utilizados como tal, em situações de hiperestrogenismo. O hiperestrogenismo pode manifestar-se sob a forma de metrorragias disfuncionais,

**Quadro 3.** Produtos disponíveis em Portugal para contracepção progestativa

Tipo	Progestativo	Nome comercial	Dose (mg)
Microprogestativo	Desogestrel	Cerazette®	0,075
Macroprogestativo	Noretisterona	Primolut Nor®	10
Injectável	Medroxiprogesterona	Depo Provera®	150
Implante	Etonorgestrel	Implanon®	68
Sistema intra-uterino (SIU)	Levonorgestrel	Mirena®	52

sobretudo na fase pré-menopáusicas. Nestes casos os macroprogestativos podem ser uma opção em alternativa ao Mirena®.

## 6.2. INDICAÇÕES DA CONTRACEPÇÃO PROGESTATIVA

- Intolerância aos estrogénios.
- Contra-indicação metabólica ou cardiovascular aos estrogénios.
- Situações de hiperestrogenismo endógeno e seus sintomas.
- Síndrome pré-menstrual e enxaquecas catameniais.
- Em algumas situações clínicas (menorragias, anemia).
- Incumprimento da toma oral (as apresentações de acção prolongada estão indicadas).

## 6.3. VANTAGENS DA CONTRACEPÇÃO PROGESTATIVA

- Elevada eficácia.
- Comodidade nas apresentações da acção prolongada (SIU, implante, injectável).
- Não tem risco tromboembólico.
- Ausência de efeito metabólico significativo.

## 6.4. EFEITOS SECUNDÁRIOS DA CONTRACEPÇÃO PROGESTATIVA

Um dos inconvenientes da contracepção progestativa é a alteração dos ciclos menstruais. São frequentes o *spotting*, as irregularidades menstruais e a amenorreia num número elevado de casos. Estas alterações são frequentes com o implante, com o SIU e com os microprogestativos.

As alterações do peso são possíveis nomeadamente em subgrupos de mulheres com maior tendência para insulinoresistência (nas obesas é mais comum o aumento de peso sob contracepção progestativa).

O agravamento ou aparecimento de acne é um efeito possível.

## 6.5. INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com os progestativos orais são as mesmas da contracepção EP.

Certos medicamentos, ao condicionarem indução enzimática hepática, diminuem a biodisponibilidade dos progestativos orais. Os níveis séricos de progestativo livre diminuem, por aumento da taxa da SHBG, e condicionam uma aceleração do seu metabolismo, diminuindo a eficácia. Com o SIU (Mirena®) não se coloca a questão de interacções medicamentosas.

Os medicamentos implicados nesta interacção são:

- Rifampicina: a indução enzimática é muito importante pelo que é necessária uma protecção contraceptiva suplementar que se deve manter até quatro semanas após a suspensão do tratamento.
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína e o fenobarbital.
- Anti-retrovirais: lopinavir, nelfinavir, nevirapina e ritonavir.

## 6.6. CONTRACEPÇÃO PROGESTATIVA E MAMA

Na patologia benigna da mama, vários estudos referem uma melhoria da mastodinia com progestativos não-contraceptivos (macroprogestativos)<sup>6</sup>. Num estudo englobando 671 mulheres sob Depo Provera®, foi posta em evidência uma melhoria da mastodinia. Com os estudos de que dispomos, não podemos concluir sobre o efeito da contracepção progestativa sobre as mastopatias benignas, mas não existe contra-indicação demonstrada à contracepção progestativa em mulheres com antecedentes de patologia benigna da mama.

Dado que a contracepção com microprogestativos não tem sido muito utilizada, há poucos estudos de análise sobre o impacto dos microprogestativos sobre o risco de cancro da mama. Uma metanálise de Oxford mostrou ausência de aumento significativo

de risco de cancro da mama em mulheres a fazer microprogestativos (RR = 1,12 e 1,19 em utilizadoras há quatro anos). Estes resultados são comparáveis aos da contraceção EP<sup>7</sup>. Vários outros estudos<sup>8,9</sup> confirmaram estes dados e não foi posta em evidência a correlação do risco com a duração da toma. A interpretação destes estudos deve, no entanto, ser prudente, atendendo ao pequeno número de casos analisados.

Quanto aos macroprogestativos, não há também estudos suficientemente bem estruturados que permitam tirar conclusões. Na ausência de dados claramente fiáveis, as recomendações oficiais são: a contra-indicação da contraceção progestativa, nas mulheres com antecedentes de cancro da mama.

#### 6.7. CONTRACEÇÃO PROGESTATIVA RISCO CARDIOVASCULAR E METABÓLICO

Os microprogestativos não interferem com os factores da coagulação uma vez que não baixam os valores da SHBG. Os progestativos com efeito androgénico baixam os valores da SHBG, e os que apresentam efeito estrogénico podem estimular a síntese de angiotensinogénio, mas em ambos os casos sem significado clínico.

Embora se considere que os progestativos não aumentam o risco de trombose venosa, deve ser evitada a contraceção progestativa nas mulheres com antecedentes de doença tromboembólica.

No caso de antecedentes de doença vascular arterial (enfarte do miocárdio, AVC isquémico ou doença arterial dos membros inferiores), não existem estudos fundamentados. Impõe-se pois prudência na sua prescrição, bem como na presença de enxaquecas com aura e hipertensão.

O efeito biológico dos progestativos sobre o metabolismo lipídico depende da sua acção androgénica. O Depo Provera<sup>®</sup> não tem efeito sobre o colesterol total nem sobre os lipídeos, mas há uma diminuição da fracção HDL que se mantêm, no entanto, dentro dos

valores considerados normais. Os microprogestativos e o implante de etonorgestrel (Implanon<sup>®</sup>) não interferem com o metabolismo lipídico<sup>10</sup>. Não há contra-indicação à contraceção progestativa nas situações de dislipidemia.

Quanto ao metabolismo dos hidratos de carbono as alterações são modestas, não constituindo factor de contra-indicação a sua prescrição em mulheres de risco de diabetes.

#### 6.8. CONTRACEÇÃO PROGESTATIVA E AUMENTO DE PESO

O aumento de peso sob progestativos está relacionado com o efeito androgénico destes, e com o hiperestrogenismo, quando presente, mas depende sobretudo da insulino-resistência, que é mais marcada nas mulheres obesas. Há uma grande variabilidade individual. Existe alguma disparidade da evolução do peso em estudos observacionais e sobretudo parece haver subgrupos nos quais o aumento de peso é significativo, o que impõe a suspensão do método. Os estudos realizados dizem respeito ao implante, e ao acetato de medroxiprogesterona injectável<sup>11</sup>.

#### 6.9. CONTRACEÇÃO PROGESTATIVA E METABOLISMO HEPÁTICO

Na contraceção progestativa com efeito androgénico, como é o caso do levonorgestrel, a diminuição da SHBG resulta do seu efeito a nível hepático. Nos casos de colestase ou de insuficiência hepática, a contraceção progestativa está contra-indicada.

#### 6.10. CONTRACEÇÃO PROGESTATIVA E PELE

Os progestativos com efeito androgénico, como os de 1.<sup>a</sup> e 2.<sup>a</sup> geração, podem provocar ou agravar o acne. O Mirena<sup>®</sup> e o Implanon<sup>®</sup> podem condicionar o aparecimento ou agravamento de acne.

### 6.11. CONTRA-INDICAÇÕES À CONTRACEPÇÃO PROGESTATIVA

- Meningeoma (70% destes tumores apresentam receptores à progesterona).
- Tumor hepático, colestase hepática e insuficiência hepática.
- Antecedentes pessoais de acidente arterial.
- Antecedentes tromboembólicos evolutivos.
- Tumores hormonodependentes (mama e endométrio).
- Metrorragias inexplicadas.

### 7. IMPLANTE SUBCUTÂNEO (IMPLANON®)

A forma de apresentação da contracepção subcutânea tem cada vez mais aceitação na classe médica e nas utentes pela comodidade e por não ter contra-indicações metabólicas. O implante (Implanon®) é constituído por um sistema em forma de bastonete flexível que contém 68 mg de etonorgestrel (metabolito do desosgestrel), libertando cerca de 40 µg por dia (Fig. 4).

#### 7.1. MECANISMO DE ACÇÃO

O implante de etonorgestrel actua a nível do muco, provocando um aumento da viscosidade e a nível do endométrio alterando as suas propriedades (o endométrio apresenta-se fino) e inibindo a ovulação na maioria dos ciclos (99% dos ciclos). Os níveis de es-

trogénios são normais, compatíveis com os valores da fase folicular.

A eficácia é elevada (índice de Pearl  $\leq 1$ ) e prolonga-se por três anos. Está dependente do peso da mulher, quando este é superior a 90 quilos a eficácia é menor. Habitualmente a eficácia não se mantém com o mesmo nível durante o terceiro ano, pelo que deve ser retirado antes dos três anos.

#### 7.2. CONTRA-INDICAÇÕES DO IMPLANTE SUBCUTÂNEO

- Gravidez.
- Suspeita ou presença de neoplasias hormonodependentes.
- Antecedentes ou presença de fenómenos tromboembólicos.
- Antecedentes ou presença de doença hepática grave.

#### 7.3. INDICAÇÕES PARA O IMPLANON®

- Indicações para a contracepção progestativa.
- Quando se pretende uma contracepção de longa duração.
- Em situações de não-cumprimento de outros métodos.
- Dismenorreia e endometriose.

As vantagens deste método são a elevada eficácia, a longa duração de acção e a rápida reversibilidade da fertilidade. Não interfere com o metabolismo lipídico, glucídico e com as enzimas hepáticas e tem baixo risco tromboembólico.



Figura 4. Implante subcutâneo. Sistema de aplicação e bastonete que liberta o etonorgestrel.

#### 7.4. EFEITOS SECUNDÁRIOS DO IMPLANON®

Antes da colocação, a mulher deve ser informada das vantagens e dos inconvenientes, e sobretudo dos eventuais efeitos secundários com particular relevo para as alterações do padrão menstrual.

As irregularidades menstruais são frequentes (33%); as perdas hemáticas prolongadas (22%) são mais frequentes nos primeiros três meses; a frequência da amenorreia é de cerca de 20% aos dois anos. Como é grande a variabilidade individual não é possível prever o tipo de alterações que, por vezes, são causa de abandono do método.

Outros efeitos indesejáveis, mas pouco frequentes, podem surgir: o acne (12% dos casos); o aumento de peso (em média um quilo por ano) surge em 12% das mulhe-

res, ao fim de dois anos; a mastodinia; as alterações do humor e diminuição da libido são raras.

A aplicação deve ser feita por um clínico com experiência para evitar lesões vasculares ou neurais e para que fique em situação correcta. A técnica consiste em aplicar o implante, entre o 1.º e o 5.º dia do ciclo, na face interna do braço não dominante, 6 a 8 cm acima da prega do cotovelo, no sulco entre o bicípete e o tricípete, após anestesia local. Deve ser colocado paralelo à pele e a mulher deve saber identificá-lo (seguir as instruções anexas ao implante). Na figura 5 está exemplificada a técnica de inserção.

Para se retirar o implante é necessário também anestesia local para proceder a pequena incisão, pela qual será extraído o implante. Na figura 6 exemplifica-se a técnica de extracção do Implanon®.

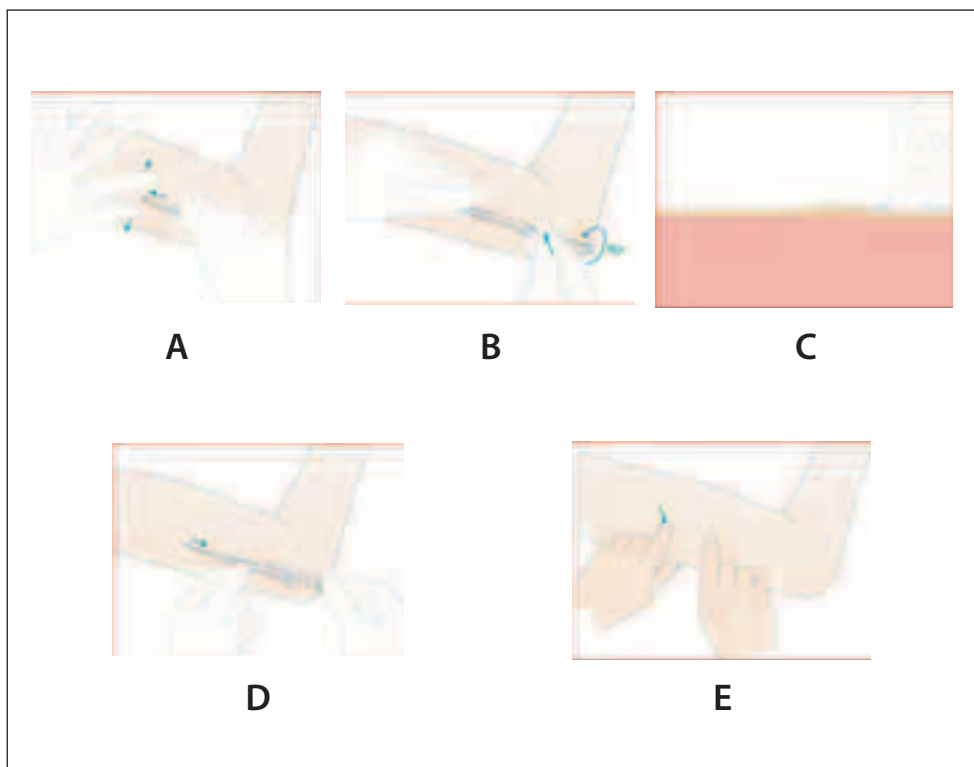


Figura 5. Inserção de implante.

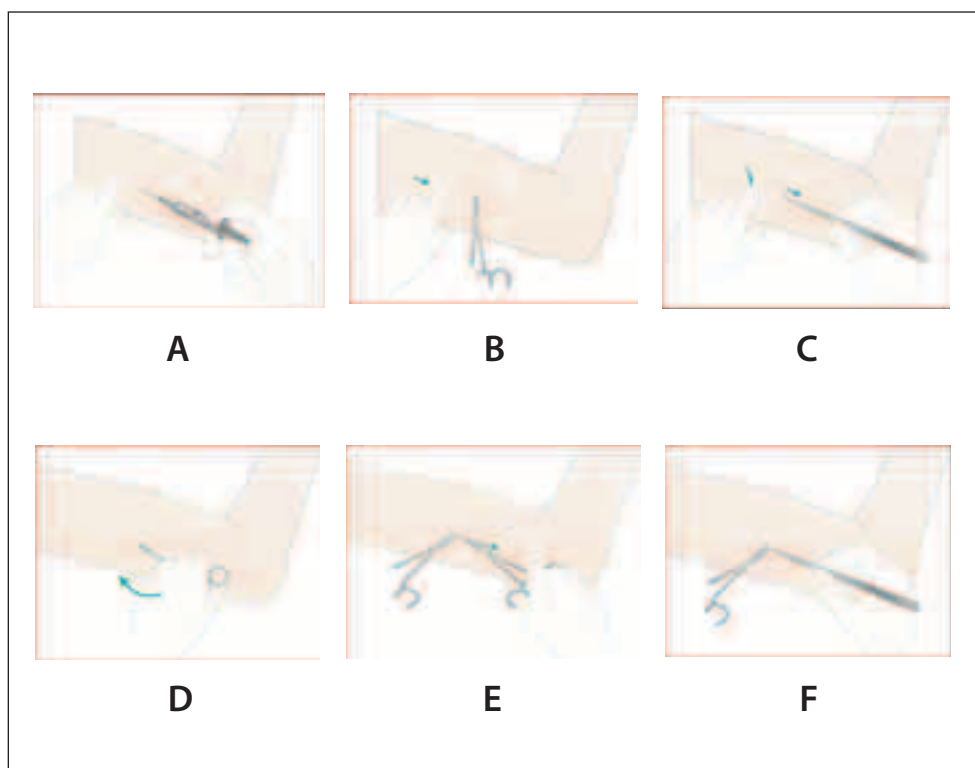


Figura 6. Remoção de implante.

## 8. SISTEMA INTRA-UTERINO COM LEVONORGESTREL MIRENA®

É um método contraceptivo que tem vindo a ser cada vez mais utilizado em todo o mundo, dada a sua elevada eficácia, a comodidade para a mulher e o facto de ter indicações médicas, estas também cada vez mais abrangentes. A tendência actual para reduzir o número de menstruações, ao longo do ano, como medida terapêutica nuns casos e por opção da mulher noutros, faz deste método contraceptivo uma escolha frequente. Tem uma eficácia elevada (índice de Pearl de 0,5-1) e a eficácia é de cinco anos.

É constituído por um DIU com um reservatório que contém 52 mg de levonorgestrel que liberta 20 µg por dia. Os níveis plasmáticos de levonorgestrel variam entre 100 e 200 ng/l, inferiores aos da contraceção microdoseada (Fig. 7).

### 8.1. MECANISMO DE ACÇÃO DO SISTEMA INTRA-UTERINO

O Mirena® actua provocando atrofia do endométrio por acção do levonorgestrel a nível local, o que impede a nidação. O efeito do progestativo faz-se sentir também a nível do muco, com aumento da viscosidade, impedindo assim a ascensão dos espermatozóides. Há supressão parcial da actividade ovárica (ovulação em 85% dos casos), mas provoca disfunção ovárica que pode condicionar o aparecimento de quistos funcionais.

### 8.2. EFEITOS SECUNDÁRIOS DO SISTEMA INTRA-UTERINO

Os efeitos indesejáveis são mais frequentes nos primeiros meses e diminuem com o tempo de aplicação. Os mais frequentes são:

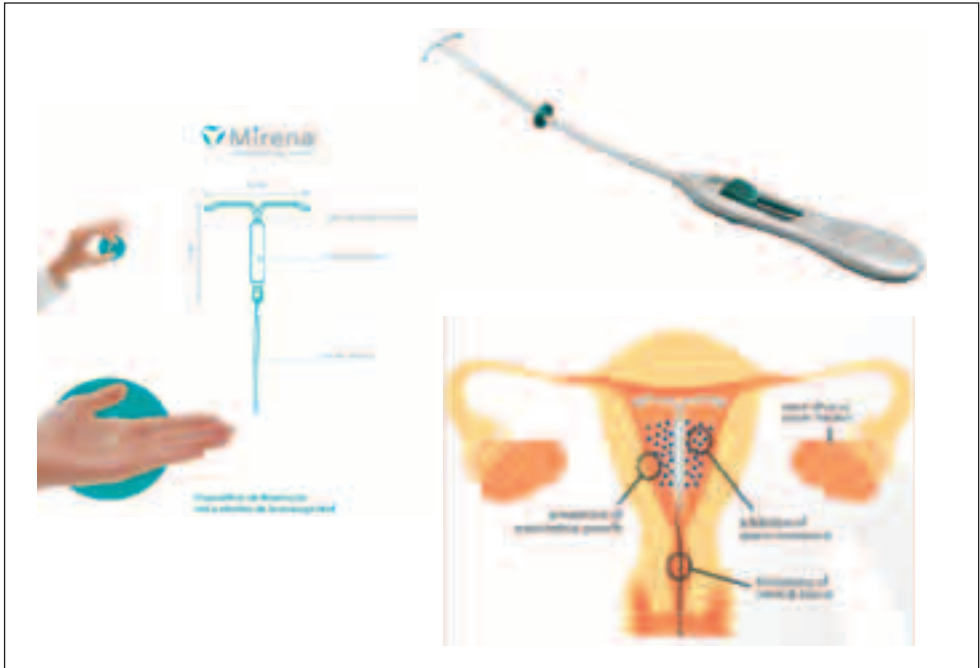


Figura 7. Sistema intra-uterino com levonorgestrel (Mirena®) – no dispositivo para colocação e já colocado no útero.

- Alterações menstruais com hemorragias frequentes, nos primeiros meses, que tendem a diminuir ao longo do tempo. Há diminuição do fluxo menstrual em 75% dos casos e, ao fim de dois anos, surge amenorreia em 20 a 50% dos casos.
- Tensão mamária e mastodinia (pouco frequentes).
- Corrimento vaginal (relativamente frequente).
- Acne (pouco frequente).
- Aumento de peso da ordem de 0,5 kg por ano (com variabilidade individual).

### 8.3. INDICAÇÕES PARA O SISTEMA INTRA-UTERINO

- As da contraceção progestativa.
  - Menorragias.
  - Anemia por fluxo menstrual abundante.
- O Mirena® está indicado nas situações de endometriose e adenomiose, com melhoria da sintomatologia nestas situações.

### 8.4. VANTAGENS DO MÉTODO

- Acessibilidade: a colocação é fácil e são raras as complicações.
- Duração de cinco anos.
- Diminuição do fluxo menstrual e até amenorreia (vantajoso em algumas situações clínicas).
- A reversibilidade imediata.

A colocação deve ser feita imediatamente a seguir ou durante a menstruação. Após desinfecção vaginal e realização de histerometria, procede-se à colocação seguindo as instruções em anexo ao SIU.

### 8.5. CONTRA-INDICAÇÕES DO SISTEMA INTRA-UTERINO (MIRENA®)

- As da contraceção progestativa.
- Malformações uterinas.
- Doença inflamatória pélvica.

## 9. PROGESTATIVO INJECTÁVEL DEPO PROVERA®

O acetato de medroxiprogesterona, na dose de 150 mg, administra-se por via intramuscular, entre o 1.º e o 3.º dia do ciclo, cada três meses. Tem uma eficácia elevada (índice de Pearl de 0,0-0,25).

Em 2004, a FDA aprovou a «Depo-sub Q Provera 104» que contém 104 mg de medroxiprogesterona e é administrada por via subcutânea, cada 12 a 14 semanas, tendo uma eficácia semelhante à da forma intramuscular. O padrão menstrual e o tempo de retorno da fertilidade são idênticos ao do Depo Provera®. Aquela formulação não está comercializada em Portugal.

### 9.1. MECANISMO DE ACÇÃO DO DEPO PROVERA®

Actua essencialmente inibindo a ovulação mas, também, por efeito a nível do muco e do endométrio.

### 9.2. INDICAÇÕES PARA O DEPO PROVERA®

- As mesmas da contracepção progestativa.
  - Quando a mulher não pretende uma contracepção prolongada.
- Está indicada por períodos não superiores a dois anos pelo efeito negativo sobre a densidade mineral óssea.

### 9.3. EFEITOS SECUNDÁRIOS DO DEPO PROVERA®

- Alteração do padrão menstrual, com perdas intercorrentes nos primeiros meses e depois amenorreia, em cerca de 50% dos casos, ao fim de um ano.
- Aumento de peso em cerca de 70% dos casos até 2 kg.
- Cefaleias, depressão e diminuição da libido podem estar presentes e são devidas ao hipoestrogenismo.

- Diminuição moderada dos valores da densidade mineral óssea (em estudos longitudinais essa perda corresponde a 1% ao fim de um ano). Não foi provado, no entanto, risco aumentado de fractura. Quando se suspende a administração, a densidade mineral óssea retoma os valores iniciais<sup>12</sup>. Nas jovens há o risco de não ser atingido um bom pico de massa óssea, pelo que não deve ser utilizado este método contraceptivo antes dos 18 anos<sup>13</sup>.

A reversibilidade do método é mais tardia do que com os progestativos orais (cerca de 10 meses após a suspensão).

### 9.4. CONTRA-INDICAÇÕES DO DEPO PROVERA®

- Gravidez.
- Suspeita ou presença de neoplasias hormonodependentes.
- Antecedentes ou presença de fenómenos tromboembólicos.
- Antecedentes ou presença de doença hepática grave.

## 10. MICROPROGESTATIVO ORAL - CERAZETTE®

Em Portugal, o microprogestativo comercializado como progestativo é o desosgestrel. Utiliza-se na dose diária de 75 µg (Cerazette®). Os progestativos microdoseados são também chamados de «minipílula».

A «minipílula» com progestativo isolado não tem efeito significativo no metabolismo lipídico e no metabolismo dos hidratos de carbono. Não tem acção sobre a tensão arterial e nos factores da coagulação.

### 10.1. MECANISMO DE ACÇÃO DO DESOSGESTREL (CERAZETTE®)

Na dose de 75 µg, o desosgestrel actua inibindo a ovulação em 95% dos casos e tem ainda acção a nível do muco, provocando



aumento da viscosidade. No endométrio condiciona atrofia, o que impede a nidação. A eficácia é elevada (índice de Pearl < 1).

## 10.2. EFEITOS SECUNDÁRIOS DO DESOSGESTREL

- Alteração do padrão menstrual com *spotting* e amenorreia.
- Mastodinia e/ou tensão mamária.
- Aumento de peso.
- Acne (raro).

## 10.3. INDICAÇÕES PARA A CONTRACEPÇÃO COM MICROPROGESTATIVOS

- Indicações da contracepção progestativa.
- No aleitamento.
- Contra-indicação aos estrogénios.

## 10.4. CONTRA-INDICAÇÕES A CONTRACEPÇÃO COM MICROPROGESTATIVOS

- Gravidez.
- Suspeita ou presença de neoplasias hormonodependentes.
- Antecedentes ou presença de fenómenos tromboembólicos.
- Antecedentes ou presença de doença hepática grave.

A «minipílula» não deve ser utilizada nas situações de disfunção ovárica, nomeadamente nos casos de hemorragias disfuncionais, pois provoca o seu agravamento. Nestes casos estão indicados os macroprogestativos.

## 11. CONTRACEPÇÃO FUTURA

A contracepção do futuro terá que ser melhorada com especial atenção à redução dos riscos, à eficácia e à aceitabilidade. Estão em curso investigações no sentido de poder associar a eficácia à protecção quanto às doenças de transmissão sexual.

Apesar da multiplicidade de métodos contraceptivos, o número de mortes por aborto continua a ser elevado, o que significa que, ou os contraceptivos existentes são inadequados, ou pouco acessíveis. Para muitas mulheres, os contraceptivos existentes não são aceitáveis e não podem ser utilizados.

Nos últimos anos, a investigação nesta área tem-se preocupado com a melhoria do tipo de composto e com a diversificação das vias de administração, mas quanto a novas formas de contracepção, nomeadamente produtos não hormonais que sejam inócuos, fáceis de utilizar e económicos, tem-se investido muito pouco. É necessário também que os contraceptivos não hormonais ofereçam protecção em relação às doenças de transmissão sexual, com particular atenção ao vírus da SIDA.

Quanto aos contraceptivos hormonais, a tendência actual é para prolongar o tempo de toma, o que constitui uma vantagem para as mulheres com anemia por menorragias, para as mulheres que sofrem de síndrome pré-menstrual ou dismenorreia, e nas situações de sintomatologia na semana livre de «pílula». O número de «períodos menstruais» é reduzido para três a quatro por ano. A tendência é para a redução do número de perdas ao longo do ano, por opção da mulher. Num estudo realizado nos Estados Unidos da América (EUA) em que foram questionadas 1.000 mulheres, dos 18 aos 40 anos, 59% não estavam interessadas em menstruar todos os meses<sup>12</sup>. Outros estudos apontaram no mesmo sentido. Novos preparados são já utilizados nos EUA desde 2003 contendo 84 comprimidos compostos por 30 µg de EE e 150 µg de levonorgestrel e sete dias de placebo. A FDA aprovou em 2007 um composto contendo 90 µg de levonorgestrel e 20 µg de EE para administração em contínuo durante um ano. A eficácia, segurança e efeitos secundários são semelhantes à administração clássica. Foi feito um estudo comparativo entre um regime contínuo com 90 µg de levonorgestrel e 20 µg de EE *versus* um descontínuo com 0,1 mg

de levonorgestrel e 20 µg de EE (administração 21/7). A supressão da ovulação foi comprovada em ambos os regimes<sup>14</sup>. A fertilidade nesta forma de administração é retomada em 95% dos casos três meses após a suspensão. Quanto à contracepção de urgência, novos produtos estão a ser estudados como alternativa ao método hormonal tradicional no sentido de diminuir os efeitos secundários da actual. Está em estudo a utilização de meloxicam (Cialis<sup>®</sup>)<sup>15</sup>, um inibidor da cicloxi- genase 2 (COX-2) que evita a rotura do folí- culo, o que pode vir a resultar, associado ao levonorgestrel, num aumento em 24 horas da janela de actuação desta contracepção.

A introdução de E2V, que é idêntico ao estradiol em termos de farmacocinética e de farmacodinâmica, é uma mais-valia pois vem melhorar a qualidade dos compostos EP, sobretudo por diminuir os efeitos secundários imputados ao EE. Esta «pílula» é constituída por 28 comprimidos, 26 activos e dois de placebo. A eficácia é semelhante à dos outros contraceptivos EP. A dose de E2V e de DNG é variável ao longo da toma, para manter o controlo do ciclo (composição: E2V 3 mg – dois comprimidos; E2V 2 mg + 2 mg DNG – cinco comprimidos; E2V 2 mg + 3 mg DNG – 17 comprimidos; E2V 1 mg – dois comprimidos; dois comprimidos de placebo).

A administração não-oral dos contraceptivos tem vindo a ser adoptada em grande escala evitando-se assim a toma diária. Estes incluem os *patches*, o anel vaginal, o implante, as formas injectáveis e os DIU. A forma injectável constituída por progestativo (Depo Provera<sup>®</sup>) administrado de três em três meses tem tido muita aceitação, mas coloca-se a questão da sua acção sobre a densidade mineral óssea quando utilizada por períodos longos (mais de dois anos). O Mirena<sup>®</sup> tem vindo a ser cada vez mais utilizado como método contraceptivo porque, para além da alta eficácia, é cómodo e diminui o número de perdas hemáticas ao longo do ano. Está indicado em situações de menstruações abundantes.

Foi comercializada em Portugal, em 2010, uma nova «pílula» de emergência com uma eficácia mantida até 120 horas após a relação sexual desprotegida. A molécula desta «pílula» é o acetato de ulipristal (modulador selectivo dos receptores de progesterona) e actua inibindo a ovulação e a rotura do folículo e diminui a espessura do endométrio. É administrada numa toma única de 30 mg, o mais cedo possível e até cinco dias após a relação não protegida. Quanto à eficácia, para uma taxa de gravidez esperada de 5,5%, a taxa de gravidez foi de 2,6%. O nome comercial é EllaOne<sup>®</sup><sup>16</sup>.

## Bibliografia

1. Fenton C, Wellington K, Moen MD, Robinson DM. Drospirenone/ethinylestradiol 3mg/20microg (24/4 day regimen): a review of its use in contraception, premenstrual dysphoric disorder and moderate acne vulgaris. *Drugs*. 2007;67(12):1749-65.
2. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Ttaioli E, Duca F, Mannuci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1998;338:1793-7.
3. Ziemann M, Guillebaud J. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fert Steril*. 2002;77 Suppl 2: S13-8.
4. Van den Heuvel MW, Van Bragt AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MCI. Comparison of ethinyl estradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptives formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005;72:168-74.
5. Cole JA, Norman H, Doherty M. Venous thromboembolism, myocardial infarction and stroke among transdermal contraception system users. *Obstet Gynecol*. 2007;109:339-46.
6. Madelenat P, Koskas M. Mise au point sur la contraception progestative. *J Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction*. 2008;37:637-60.
7. Plu-Bureau G, Thalabard JC. Les progestatifs en cancérologie mammaire. Progestatifs et cancer du sein: donné épidémiologiques. 28 journées de la SFSP ; Nov 2006 ; Lille.
8. Dumeaux V, Alsaker E, Lun E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort studying. *Journal Cancer*. 2003;105:844-50.
9. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Person I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian-Swedish Women Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:1375-81.
10. Merki-Feld GS, Imthurn B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon<sup>®</sup> on cardiovascular risk factors. *Clinic Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:355-60.
11. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro L, Kaunitz A. Safety and efficacy of a single-rod etonorgestrel implant(Implanon<sup>®</sup>): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril*. 2009;91:1646-53.

12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril.* 2008;90S:103-13.
13. Cromer BA, Scoles D, Bereson A. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents-the black- box warning: a position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health.* 2006;39:296-301.
14. Alexander T, Dan A, Jannus E. Continuous daily levonorgestrel/etinil estradiol vs 21 daily cyclic levonorgestrel/ethinyl estradiol: efficacy, safety and bleeding in randomized, open-label trial. *Contraception.* 2009;80:504-11.
15. Massai MR, Forcelledo ML, Brache V, et al. Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by a single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study. *Hum Reprod.* 2007;22:434-9.
16. Fine P, Mathé H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E. Ulipristal Acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstetrics & Gynecology.* 2010;115(2 Pt 1):257-63.

