

1

# Contraceptivele hormonale și riscurile cardiovasculare

Danielle Hassoun MD

Chișinău, Moldova

Mai 2015

# Studiu de caz: Hipertensiune arterială

2

- Are 40 ani, dorește o prescriere pentru pasture, îl administrează de la ultima sarcină (timp de 8 ani)
- Pe parcursul ultimei sarcini a avut hipertensiune arterială, însă după sarcină și până la moment tensiunea arterială a fost normală
- Nefumătoare
- Antecedente familiale de hipertensiune
- Tensiunea arterială: 160/100
- I-ați prescrie pasturele în calitate de contraceptiv?

# Hipertensiunea arterială și contraceptivele hormonale

3

- COC sporesc riscul apariției hipertensiunii arteriale prin creșterea sintezei angiotensinogenului
- Normalizarea TA în 50% dintre cazuri, atunci când se întrerupe administrarea COC

| Riscurile de accident vascular cerebral |      |
|-----------------------------------------|------|
| Factori de risc                         | OR   |
| Nefumători                              | 2,5  |
| Fumători                                | 5,5  |
| Hipertensiune arterială<br>>160         | 13,4 |

# Hipertensiune arterială

4

- **Recomandare** (Criteriile de eligibilitate stabilite de OMS 2009)

Încetează administrarea COC (pilule, plasture, inel) dacă a fost confirmată hipertensiunea arterială ( $>160$  și  $>100$ )

Nu se recomandă COC, chiar dacă tensiunea arterială este controlată corespunzător cu ajutorul unui tratament

Utilizarea pilulelor pe bază de progesteron

Utilizarea contraceptivelor pe bază de progesteron injectabile nu este recomandată

- Alte metode propuse:

- DIU
- Sterilizarea

- Hipertensiunea arterială pe parcursul sarcinii nu reprezintă o contraindicație pentru utilizarea COC însă este, totuși, un factor de risc.

# OMS

5

## Hipertensiunea arterială (HTA)

HTA măsurabilă și bine controlată sau HTA mărită (sistolică 140-159 sau diastolică 90-99 mmHg)

Metode progestative (Pilule Micro Progestative, implant), DIU-Cu, DIU-LNG, metode barieră, naturale

Progestative injectabile

Metode estroprogestative (COC, plasture, Inel intravaginal)

HTA ridicată (sistolică  $\geq 160$  sau diastolică  $\geq 100$  mmHg) sau patologie vasculară

DIU-Cu, metode bariere, naturale

Metode progestative (PMP, implant), DIU-LNG

Progestativ injectabil

Metode estroprogestative (COC, plasture, Inel)

Antecedent de HTA în timpul sarcinii (atunci când tensiunea arterială măsurată este normală)

Metode progestative (PMP, progestativ injectabil, implant) DIU-LNG, DIU-Cu, metoda barierei, naturală

Metode estroprogestative (COC, plasture, Inel)

# Studiu de caz

## Obezitate

6

Vârsta de 30 ani, nulipară IMC 29/TA: 120/80 mmHG

Antecedente familiale de obezitate și hipertensiune arterială

Posibil va opta pentru chirurgie bariatrică (chirurgia obezității)

Are nevoie de o contracepție, dar nu-și dorește un DIU sau un implant

Nefumătoare

Parametrii lipidici în limitele normei

Care vor fi indicațiile?

# Obezitate (IMC >30)

7

Legat de un risc cardiovascular sporit

IMC >25 mărește de două ori riscul tromboembolic

IMC >30 mărește de 4/5 ori riscul tromboembolic

**Recomandări** (criterii de eligibilitate stabilite de OMS 2009)

- PP și implanturile pot fi folosite în orice circumstanțe

- COC pot fi utilizate în mod general, însă trebuie să se țină cont de alți factori de risc (vârstă, fumat, diabet)

- Progestativ injectabil +/-

*Implanturile sunt mai puțin efective dacă greutatea este mai > 80 kg ???? Evidențe*

# Contracepție și chirurgie

8

Inel gastric



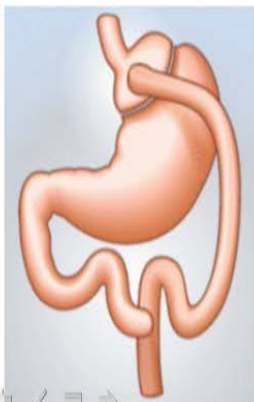
Gastrectomie longitudinală



= restrictivă  
Intervenție  
chirurgicală de  
micșorare a  
stomacului

Opriți administrarea COC înainte  
de intervenție  
Risc tromboembolic ++  
Nu există contraindicații față de  
COC sau POP

Prin by-pass gastric



Diversie biliopancreatică



= mixtă  
Reducere  
gastrică prin  
scurtcircuit  
digestiv

COC sunt contraindicate  
Scăderea eficacității  
contraceptivelor orale din cauza  
malabsorbției

# Studiu de caz

## Contracepția și parametrii lipidici

9

Are vârsta de 32 ani, 2 copii Administrează COC de 5 ani.

TA:130/80 60kg/1,60

Antecedent familial de hiperlipidemie

Fără antecedente de ACV înainte de vârsta de 50 de ani

# Contracepția și parametrii lipidici

10

- CHC mărește valoarea colesterolului total, VDRL , LDL
- **Recomandări** (criterii de eligibilitate stabilite de OMS)
- CHC poate fi general utilizat
- Luați în calcul ceilalți factori de risc (vârsta, greutatea, fumatul, tensiunea arterială)

Screeningul de rutină nu este necesar, întrucât condițiile sunt rar întrunite

Recomandările franceze

Screening la fiecare 5 ani

CHC nu este recomandat atunci când:

Trigliceridemia > 2- 2g 50

Colesterolul >3g

LDM Colest. > 1.90 g-2.20 g/l

# Studiu de caz

## Diabetul

11

- Vârsta - 28 ani
- Diabetică de la vârsta de 9 ani, stare controlată în mod corespunzător
- Nu prezintă complicații ale diabetului
- Un avort cu doi ani în urmă
- Nu fumează
- 60 kg/1,62
- Utilizează prezervativul, însă la moment are un partener stabil și dorește o altă metodă de contracepție

# Diabetul (insulino-dependent și Non-insulino-dependent )

12

- COC sunt responsabile pentru scăderea toleranței la glucoză (acțiunea androgenă a progestinelor), însă parametrii biologici rămân în normă
- Scădere ușor mai lentă datorită progesteronului de ultimă generație

# Diabetul (insulino-dependent și Non-insulino-dependent )

13

**Recomandări** (criterii de eligibilitate stabilite de OMS)

- Combinarea metodelor, POP, progestine injectabile, sunt metode general utilizate **dacă diabetul este controlat în mod corespunzător și nu prezintă complicații vasculare**
- Țineți cont de ceilalți factori de risc (vârsta, greutatea, fumatul, tensiunea arterială)
- Complicații vasculare (rinichi, ochi, diabet de peste 20 ani) : **Estrogenul este absolut contraindicat , dar, POP** sunt utilizate în mod obișnuit
- Alte metode (DIU)

Diabetul gestațional din timpul sarcinii nu este o contraindicație pentru COC/injectabile, ci un factor de risc.

# Studiu de caz: cefalee/migrene

14

- Vârsta de 21 ani, nulipară; 50kg/1,70
  - A administrat COC timp de un an
  - Nu fumează
  - De câteva luni, are dureri de cap pe parcursul perioadei de întrerupere
- 
- Vârsta de 23 ani, de 3 ani suferă de migrenă cu aura S-a prezentat după un avort
  - Dorește o metodă de contracepție

# Studiu de caz: Cefalee/migrene

15

- **Recomandări** (criterii de eligibilitate stabilite de OMS în 2009)
- Cefalee nemigrenoase
  - Metodele hormonale pot fi folosite în oricare circumstanțe

- Migrene fără aura

- <35 ani. Metodele combinate sunt general utilizate, însă administrarea progesteronului pare mai indicată
- >35 ani, metoda bazată pe Progesteron

- Migrene cu aura la orice vârstă :

- Metodele combinate:

**Nu trebuie utilizate**

- POP pot fi utilizate

*Alte metode de contracepție .....*

## Riscuri de ACV pentru migrena + aura

|                                          |      |
|------------------------------------------|------|
| Neutilizatori de contraceptive hormonale | × 6  |
| Utilizatori de COC                       | × 14 |
| COC+ fumat                               | × 34 |

# Cefaleele și OMS

16

## Cefalee

Cefalee non migrenoasă  
(ușoară sau severă)



Metode estroprogestative (COC, plasure, AIV) (dacă utilizează deja contraceptive, categoria 2)  
Metode progestative (PMP, progestativ injectabil, implant),  
DIU-Cu, DIU-LNG, metode barieră, metode naturale

Migrene fără aura,  
femeie < 35 ani



PMP (dacă utilizează deja un contraceptiv, categoria 2), DIU-Cu, metode barieră, metode naturale  
Metode estroprogestative (COC, plasure, AIV) (dacă utilizează deja contraceptive, categoria 3),  
metode progestative (progestativ injectabil, implant), DIU-LNG

Migrene fără aura,  
femeie cu vârstă ≥ 35 ani



PMP (dacă utilizează deja un contraceptiv, categoria 2), DIU-Cu, metode barieră, metode naturale  
Metode progestative (progestativ injectabil, implant) DIU-LNG  
Metode estroprogestative (COC, plasure, AIV) (dacă utilizează deja un contraceptiv, categoria 4)

Migrene cu aură



DIU-Cu, metode barieră, metode naturale  
Metode progestative (PMP, progestativ injectabil, implant) (dacă utilizează deja un contraceptiv, categoria 3), DIU-LNG (dacă utilizează deja un contraceptiv, categoria 3)  
Metode estroprogestative (COC, plasure, AIV)

# Studiu de caz

## Boala varicoasă

17

- Vârsta de 32 ani, 2 copii, 1 avort
- Administrează COC de 6 ani
- Se plânge de dilatarea vizibilă a venelor varicoase și dureri de picioare
- Antecedente familiale de vene varicoase, însă nu de tromboză venoasă profundă (TVP)
- Nu dorește un DIU.

# Tromboză venoasă superficială

18

- **Recomandări** (criterii de eligibilitate stabilite de OMS)
  - Tromboza varicoasă nu constituie un factor de risc a TVP
  - Toate tipurile de contraceptive hormonale pot fi utilizate în orice circumstanțe
  - Tromboflebita superficială
  - COC sunt general utilizate în cazul în care diagnosticul de “superficială” este sigur
- POC pot fi administrate în orice condiții.

# Studiu de caz

## Tromboza venoasa profunda (TVP)

19

- Vârsta de 40 ani, 2 copii, 1 avort
- A utilizat COC cu câțiva ani în urmă
- Folosește prezervativul însă vrea să administreze pilule
- A urmat un tratament pentru TVP anul trecut (când a purtat un bandaj de ghips ca urmare a fracturării piciorului)
- Rezultatul testului la mutații trombogenice a fost negativ.
- 55kg /1,60
- TA: 120/80

# Riscuri tromboembolice și COC

20

- Indiferent de tipul pilulelor, există un risc sporit de apariție a trombozei venoase cauzate de modificările negative a parametrilor hemostazei, legate, în principal, de estrogen
- Progesteronul are rolul de a scădea nivelul estrogenic

| Vârsta    | Incidența TVP<br>asupra<br>neutilizatorilor de<br>COC<br>Raportată la 10 000<br>femei/an | OR (95% IC)   | Incidența TVP<br>asupra<br>utilizatorilor de<br>COC<br>Raportată la<br>10 000 femei/an |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| < 30 ani  | 1.2                                                                                      | 3.2 (2.2-4.6) | 3.7                                                                                    |
| 30-40 ani | 2.0                                                                                      | 5.0 (3.8-6,7  | 10.0                                                                                   |
| 40-50 ani | 2.3                                                                                      | 5.8 (4.6-7.3) | 13.3                                                                                   |

A van Hylckama Vieg.BMJ 3009

# Progesteron de generația a 3-a, a 4-a, acetat de ciproteron și riscurile tromboembolice

21

Studiul danez – olandez, publicat în 2009, în BMJ

- 10 milioane de femei daneze din grupul de 15-49 ani  
În anii 1995-2005.
- Riscul tromboembolic crește de 2 ori în combinație cu COC
- Riscul scade cu 20/30ug în cazul administrării pilulelor EE (gestoden, desogestrel)
- Riscul sporește cu G3
- Risc crescut în cazul administrării acetatului de ciproteron și Drospirenonă (x 2 sau 3)
- Se reduce pe parcursul expunerii
- MEGA: cazuri de control a studiilor 1524/1760 femei cu vârsta < 50 ani
- Riscul tromboembolic crește de la 3 la 5 ori în combinație cu COC de G3/G4
- Riscul scade cu 20/30ug în cazul administrării pilulelor EE
- LNG: RR 3,9 la 4,6
- Risc sporit cu G3 și G4
  - gestoden (OR: 5 la 8),
  - desogestrel (OR: 7,3)
  - acetat de ciproteron (OR :6,8)
  - Drospirenonă (OR: 6,3)
- Riscul este mai mare, mai ales, la începutul administrării

# POP și riscurile de dezvoltare a trombozei

22

## Contracepția micro-progestativă și tromboza

| Autori          | Tipul   | RR (IC - 95%)           |
|-----------------|---------|-------------------------|
| Lewis 1996      | Caz-tem | 1.28 (0.66-2.50)        |
| Lidegaard 1998  | Caz-tem | 2.61 (0.69-9.80)        |
| WHO 1998        | Caz-tem | 1.74 (0.80-3.99)        |
| Vassilakis 1999 | Grup    | 1.30 (0.30-6.80)        |
| Heinemann 1999  | Caz-tem | 0.68 (0.30-2.60)        |
| Lidegaard 2002  | Caz-tem | 2.00 (0.80-5.10)        |
| Meta-analiză    |         | <b>1.45 [0.92-2.26]</b> |

Bergendal 2009

Nu au fost înregistrate modificări ale parametrilor de coagulare

# Tromboză venoasă profundă (TVP)/embolism pulmonar

23

**Recomandări** (criterii de eligibilitate stabilite de OMS)

□ **Metodele hormonale cu estrogen sunt absolut contraindicate**

-Indiferent de condițiile TVP

-Oricare ar fi dozele. Tipul de estrogen ori progestin

- Cu sau fără mutații trombogenice

□ Metodele bazate doar pe progesteron sunt general utilizate (cu excepția cazurilor acute)

□ Și alte contraceptive.....

# Studiu de caz

## Tromboza venoasa profunda (TVP)

24

- Vârsta de 40 ani, 2 copii, 1 avort
- A utilizat COC cu câțiva ani în urmă
- Folosește prezervativul însă vrea să administreze pilule
- A urmat un tratament pentru TVP anul trecut (când a purtat un bandaj de ghips ca urmare a fracturării piciorului)
- Rezultatul testului la mutații trombogenice a fost negativ.
- 55kg /1,60
- TA: 120/80

Fiica de 16 ani are nevoie de o metodă de contracepție

# Antecedente familiale (rude de gradul I și cu vârstă < 60 ani) de tromboză venoasă profundă (TVP)/embolism pulmonar

25

**Recomandări** (criterii de eligibilitate stabilite de OMS, 2009)

- Metodele bazate doar pe progesteron pot fi utilizate în toate circumstanțele
- Metodele combinate pot fi utilizate în mod general
- Alte tipuri de contraceptive .....

Este nevoie să solicităm un test la mutațiile trombogenice înainte de a prescrie contracepția hormonală?

-Doar în cazul în care o rudă de gradul I suferă de o astfel de mutație

-Nu este de folos în alte cazuri (și este foarte scump)

Screening pentru mutațiile trombogenice, în cazul în care există antecedente familiale de TVP/embolie pulmonară la persoanele cu vârstă de până la 60 ani

26

- TCA, TQ, NFS
- Anti Trombina, Proteina C, Proteina S
- Vizează un deficit cantitativ sau o anomalie calitativă
- Factorul V Leiden G1691A
- Factorul II Leiden G20210 A

# Studiu de caz

## Contracepția hormonală și fumatul

27

- Vârsta de 34 ani, 1 copil
- Fumează de la 10 la 15 țigări/zi de la vârsta de 17 ani
- TA:120/70
- 60kg/1,75
- Fără antecedente personale sau familiale de maladii cardiovasculare
- Administrează pilule din adolescență

# Contracepția hormonală și fumatul

28

**Recomandări** (criterii de eligibilitate stabilite de OMS, 2009)

- <35 ani, COC poate fi utilizat în orice circumstanțe, însă cu considerarea celorlalți factori de risc
- >35 ani, COC nu trebuie administrat
- Metodele bazate doar pe progesteron pot fi utilizate în orice circumstanțe

## Fumatul

|                | Metode estroprogestative           |          |                   | Metode progestative pure  |                        |                     | Dispozitive uterine implantabile |                   | Metode barieră<br>(prezervativ, spermicid, diafragmă, cupolă)) | Metode naturale |
|----------------|------------------------------------|----------|-------------------|---------------------------|------------------------|---------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------|
|                | Contracepție orală combinată       | plasture | Inel intravaginal | Pilule micro-progestative | Progestativ injectabil | Implant progestativ | Din cupru                        | Cu levonorgestrel |                                                                |                 |
| Vârsta <35 ani |                                    |          |                   |                           |                        |                     |                                  |                   |                                                                |                 |
| Vârsta ≥35 ani | Dacă fumează mai puțin de 15 ț./zi |          |                   |                           |                        |                     |                                  |                   |                                                                |                 |
|                | Dacă fumează mai mult de 15 ț./zi  |          |                   |                           |                        |                     |                                  |                   |                                                                |                 |

# Infarct miocardic (IM), fumat și COC

29

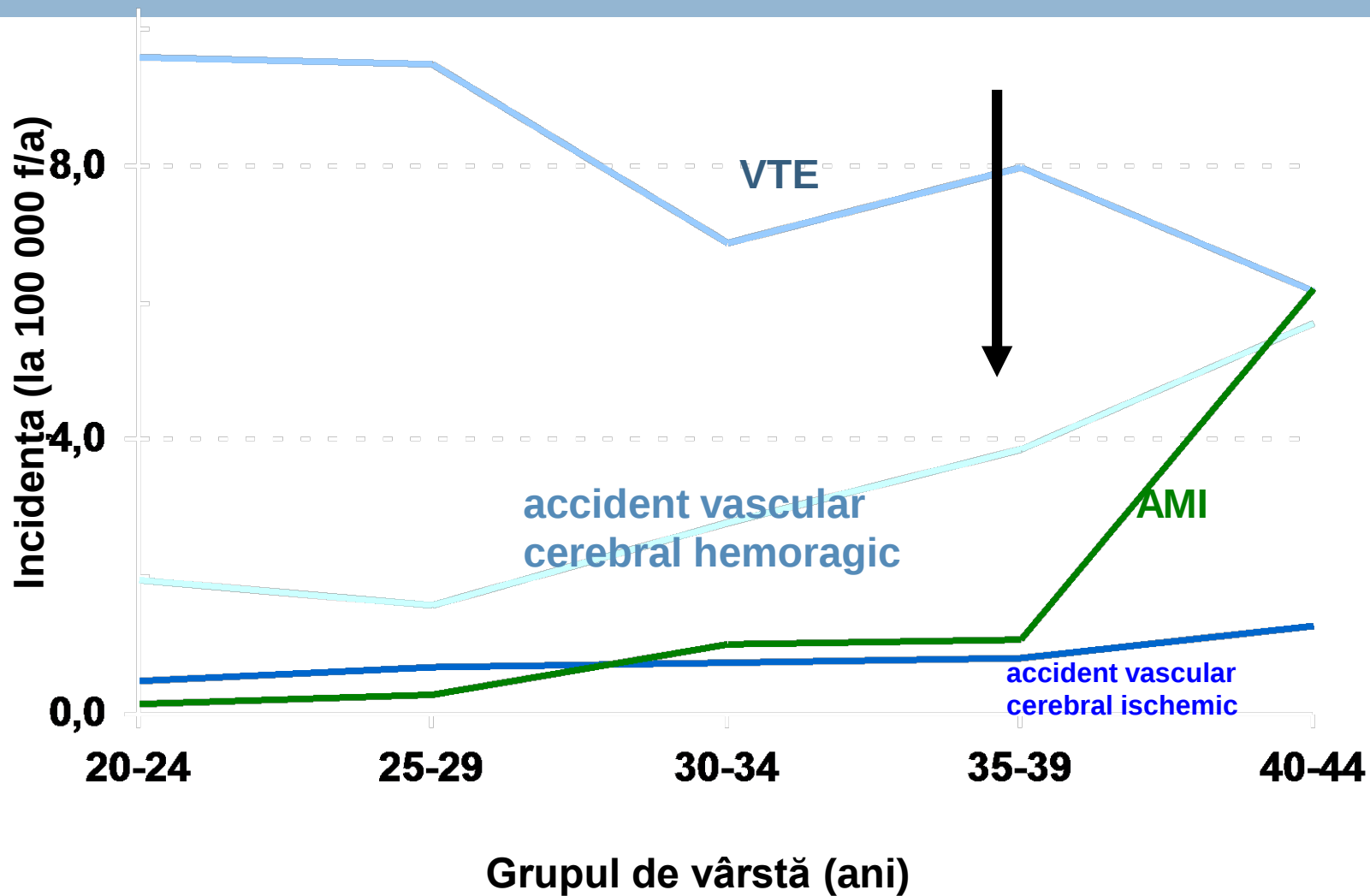
- Risc sporit o dată cu înaintarea în vârstă și în dependență de numărul de țigarete/zi **totuși riscul până la vârsta de 35 ani este foarte redus**

|           | < 35 ani la 100.000 | >35 ani la 100.000 |
|-----------|---------------------|--------------------|
| Nefumător | 0,06                | 3                  |
| Fumător   | 1,73                | 19,4               |

# Contracepția hormonală și Riscurile cardiovasculare

# Incidența MCV Oxford

31



# Riscurile ACV prezentate de Metoda combinată

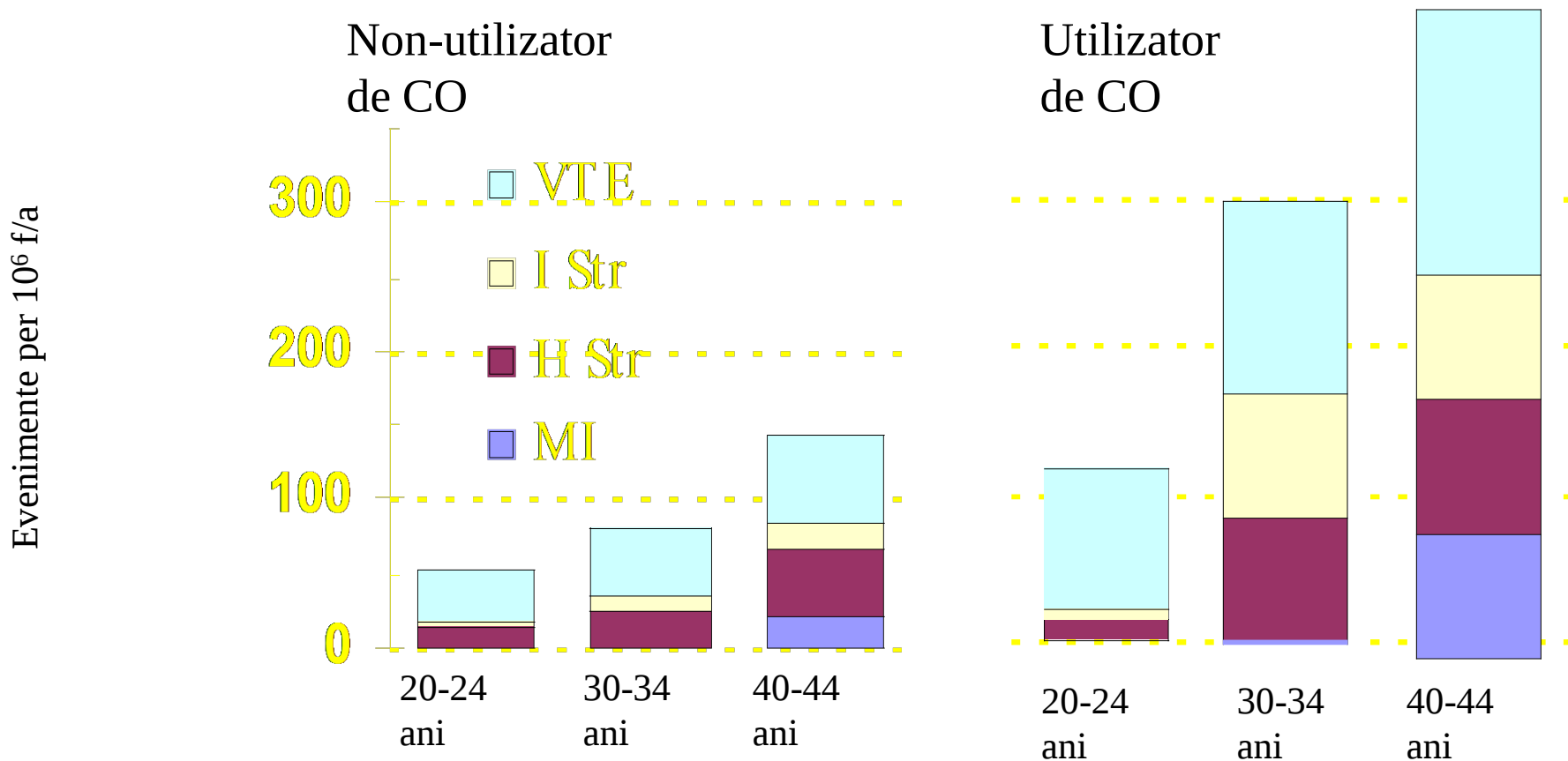
32

Studiul OMS (studiu de caz asupra 17 țări (5 Europa /12 DC

|                                                              | OR                                                                                                      | Factori de risc                     |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Tromboză venoasă profundă</b><br><b>Embolie pulmonară</b> | 4,1<br>20 din 100 000 femei/an<br>30-40 din 100 000 femei/an<br>Pentru progesteronul de generația a 3-a | Greutatea<br>HTA în timpul sarcinii |
| <b>Infarct miocardic</b>                                     | 4,9                                                                                                     | + Fumat: 44, 9<br>+ HTA : 12,8      |
| <b>Accident vascular cerebral</b>                            | 2,9                                                                                                     | + Fumat: 5,5<br>+ HTA : 13, 4       |

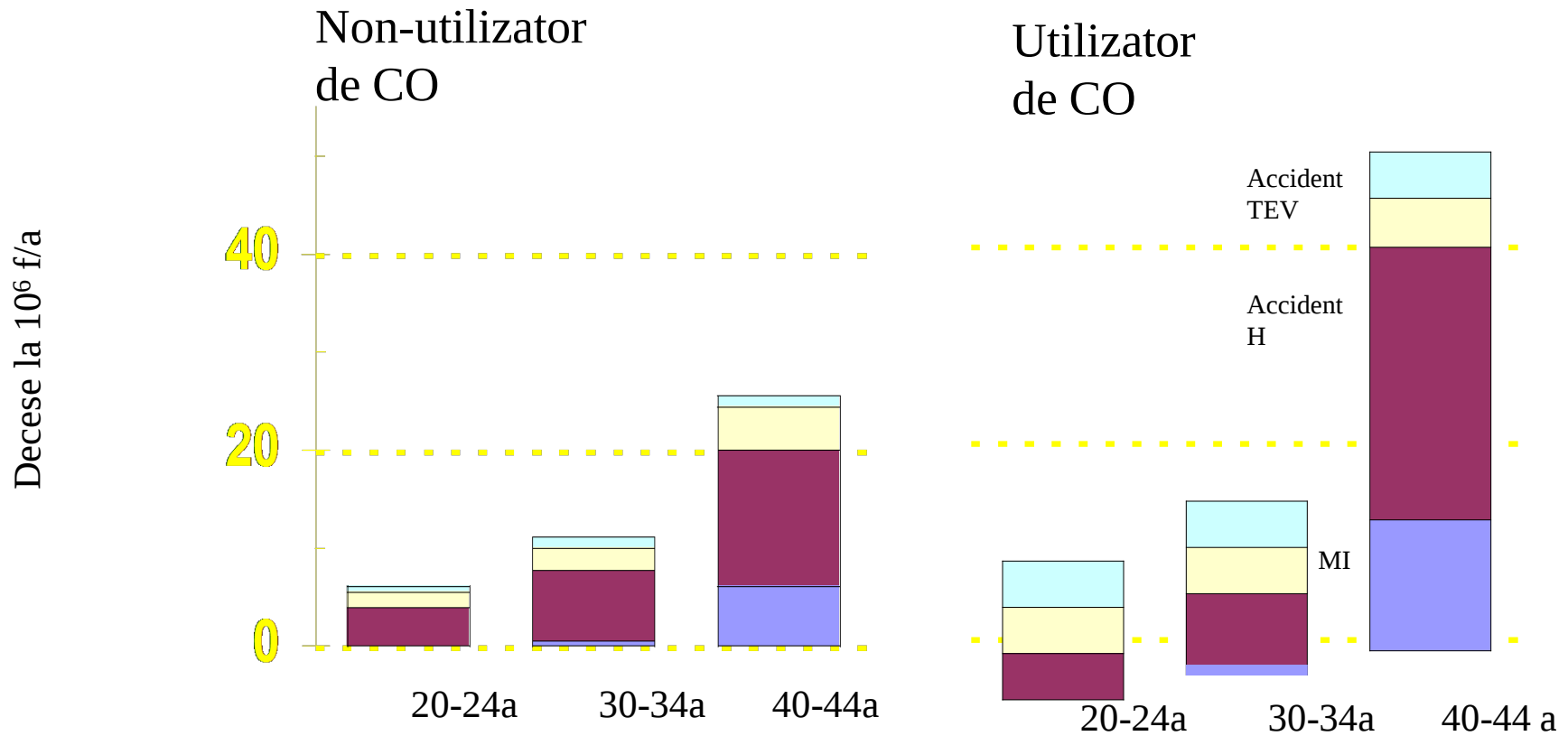
# Incidența MCV- Nefumători

33



# Rata mortalității în urma ACV – nefumători

34



# Contraindicații absolute a metodelor combinate în caz de ACV

35

- Vârsta >35 ani și fumat ( > 15 țig./zi)
- Hipertensiune arterială ( S > 160 mm Hg sau D > 100 mm Hg )
- Diabet cu complicații vasculare sau peste > 20 ani
- Tromboză venoasă profundă, indiferent de circumstanțe
- Embolie pulmonară
- Mutații trombogenice cunoscute

Criterii de eligibilitate medicală stabilite de către OMS pentru utilizarea contraceptivelor, 2009

# Contraindicații absolute a metodelor combinate în caz de ACV

36

- ❑ Operații complicate care necesită imobilizare de lungă durată
- ❑ Cardiopatie ischemică
- ❑ Valvulopatii complicate
- ❑ Accident cardiovascular
- ❑ Migrene cu aură
- ❑ Lupus eritematos sistemic cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi sau necunoscuți

Criterii de eligibilitate medicală stabilite de către OMS pentru utilizarea contraceptivelor, 2009

# Contraindicațiile privind metodele bazate doar pe progesteron în caz de afecțiuni cardiovasculare

37

- Tromboză venoasă profundă acută (TVP)
- Afecțiune cardiovasculară activă
- Lupus eritematos sistemic cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi sau necunoscuți

Hipertensiune arterială + doar pentru progesteronul injectabil

# Concluzii

38

- Toate metodele combinate prezintă riscuri cardiovasculare sporite, indiferent de doza de estrogen, de tipul progesteronului sau de căile de administrare.
- Riscul este foarte redus, mai mic decât posibilitatea unei sarcini și respectiv, a nașterii.
- Screeningul de rutină a parametrilor lipidici sau mutațiilor trombogenice nu este indicat ca urmare a rarității condițiilor.
- Prezența mai multor factori de risc poate duce la întreruperea administrării sau la prescrierea unei alte metode de contracepție
- Contraindicațiile absolute sunt rare, însă trebuie respectate, oricare ar fi compoziția medicamentului.
- Raportul beneficii/risc trebuie stabilit pentru fiecare femeie în parte, la fiecare vizită

# Mortalitatea printre utilizatorii de pilule contraceptive

39

O cohortă de 46112 femei urmărite din 1968 și 121000 femei monitorizate timp de 36 ani

- Nu se atestă o creștere a ratei mortalității în comparație cu neutilizatorii de COC (studiu efectuat de asistente medicale)
- Descreșterea riscului mortalității oricare ar fi cauzele  $RR=0,88$  (Colegiul Regal al Medicilor Generaliști)
- Creșterea numărului de cazuri de moarte violentă (2 studii)
- Descreșterea incidenței cancerului ovarian
- Asociată mai des cu cancerul la sân (studiu efectuat de asistente medicale)

BMJ. 2010 Mortalitatea printre utilizatorii de pilule contraceptive: evidența asupra grupului furnizată de CRMG în baza Studiului asupra Contraceptivelor orale. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ.

BMJ 2014 **Contraceptivele orale și mortalitatea după 36 ani de monitorizare în cadrul studiului medical al sănătății: Studiu prospectiv de cohortă.** [Charlton BM](#)