



# Uso Racional de Contraceptivos Hormonais Orais



Nº 10

**Jaqueline Neves Lubianca\* e Lenita Wannmacher\*\***

## INTRODUÇÃO

A anticoncepção é amplamente realizada no mundo inteiro. No Brasil, o uso de métodos anticoncepcionais cresceu acentuadamente ao longo das últimas décadas, alcançando, em 2006, 80,6% no grupo de mulheres com idades entre 15 e 44 anos (8.707 entrevistas em 2006), segundo a terceira edição (2006) da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS). Apenas dois métodos — a pílula e a esterilização feminina — responderam por mais de dois terços da contracepção. Dados da PNDS 2006 revelaram aumento na prevalência do uso de anticoncepcionais e de outros métodos contraceptivos (como vasectomia e preservativo) e redução significativa da prevalência da esterilização feminina em comparação aos dados da PNDS 1996. Em 2006, a escolha do método contraceptivo mostra-se influenciada pela renda. Na classe de mais baixa renda e nas mulheres de menor escolaridade, ainda predominam o não uso de qualquer método (26,3%) e a esterilização feminina (32,3%). O uso de anticoncepcionais ocorreu em 27,4% de todas as mulheres em conjunto. Outros métodos (DIU, diafragma, injeções e outros) foram escolhidos por 7%.<sup>1</sup>

Entretanto, em faixas etárias mais jovens o controle da natalidade ainda é um problema. Em 2005, do total de 3.030.211 nascidos vivos no Brasil, 21,82% correspondiam a mães com idade entre 10 e 19 anos de idade, comprovando a falta de orientação e de adesão aos métodos anticoncepcionais entre adolescentes.<sup>2</sup>

A eficácia da contracepção (resultado obtido quando o uso ocorre em condições ideais) e sua efetividade (resultado do uso corrente, tanto correto como incorreto) podem ser expressas por meio do índice de Pearl, correspondente ao número de gestações (falha) ocorridas em 100 mulheres que utilizaram sistematicamente o método durante um ano.

Os anticoncepcionais orais (AO) têm sido objeto de contínua investigação, pois constituem o mais efetivo método reversível e o de maior prevalência de uso dentre as medidas medicamentosas. A eficácia e a continuidade de uso, verificadas em ensaios clínicos controlados, costumam ser maiores que as observadas na prática diária. Isso se deve a que os primeiros se processam em locais escolhidos, com pacientes selecionadas e em condições de vigilância rigorosas.

\* **Jaqueline Neves Lubianca**

Professora Adjunta de Ginecologia e Obstetrícia da UFRGS. Doutora em Medicina pela UFRGS. Membro da Comissão Nacional Especializada de Anticoncepção da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia FEBRASGO.

\*\***Lenita Wannmacher**

Professora de Farmacologia inativa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e da Universidade de Passo Fundo, RS. Mestra em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Consultora em Farmacologia do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ, Rio de Janeiro. Membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde, Genebra.

Os AO compreendem combinações de estrógenos e progestógenos (AO combinados, por exemplo etinilestradiol + levonorgestrel) e aqueles que só contêm progestógenos (AO agentes progestogênicos, por exemplo levonorgestrel e noretisterona). Esses representantes foram os listados na Rename 2010.<sup>3</sup>

Contemporaneamente não mais se discute a eficácia desses fármacos, mas ainda se polemiza a respeito de efeitos adversos (como tromboembolismo venoso)<sup>4</sup> e sobre as “novas gerações” de contraceptivos orais.<sup>5</sup>

O objetivo desta revisão é orientar a prescrição racional de AO, capacitando o leitor a escolher o composto mais adequado para cada paciente, considerando os benefícios não contraceptivos e os potenciais riscos às usuárias. As evidências disponíveis sobre vantagens potenciais de cada formulação e seu perfil de efeitos adversos são apresentadas e discutidas para fundamentar a escolha desses fármacos.

## ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS

Anticoncepcionais orais combinados (AOC) são formulações que

associam etinilestradiol (EE) a diversos progestógenos. Se a concentração dos dois hormônios for a mesma em todos os comprimidos da cartela eles são monofásicos, do contrário serão bifásicos (duas concentrações) ou trifásicos (três concentrações). Os bi/trifásicos não apresentam nenhuma vantagem em relação aos monofásicos, não havendo justificativas plausíveis para seu emprego.<sup>6,7</sup> A eficácia dos anticoncepcionais orais combinados é de 99,9% e sua efetividade varia entre 97-98%.

A classificação dos AO em gerações, frequentemente adotada, parece variar substancialmente, não havendo consenso entre diferentes publicações. Essa classificação parece ter razões puramente cronológicas e comerciais (momento do lançamento do produto no mercado farmacêutico), referindo-se a dose de EE e tipo de progestógeno ou a tipo de progestógeno unicamente ou, ainda, não apresentando definição clara (Quadro 1).<sup>8</sup> Pela discordância de informações, é preferível conhecer as diferentes combinações e suas respectivas dosagens hormonais. Aspecto mais consensual é preferir menores concentrações de EE.

### Quadro 1. Classificação dos AOC em gerações

**Primeira geração:** AO com 50µg ou mais de EE, geralmente combinado com estranas.

**Segunda geração:** AO com 35-30µg de EE, associado a levonorgestrel ou norgestrel.

**Terceira geração:** AO com 30µg ou menos de EE, associado a desogestrel, gestodeno ou norgestimato.

**AOC não classificados em gerações:** acetato de ciproterona e drospirenona

## BENEFÍCIOS NÃO CONTRACEPTIVOS DOS AOC

### Em redução de duração/volume menstrual

Com o uso de AOC, o sangramento uterino deveria ser sempre previsível e de menor duração, pois o que ocorre após o término da cartela não é sangramento menstrual. A concentração hormonal presente no AOC bloqueia a produção de hormônios pelo ovário, suprimindo o crescimento do endométrio. Ocorre apenas pequeno crescimento endometrial secundário à presença de etinilestradiol (EE).

Quando se suspende a pílula ao término da cartela, a falta de EE provoca efeito de retirada sobre o endométrio que descama, causando sangramento. Concentrações muito baixas de estrógeno são incapazes de gerar qualquer estímulo sobre o endométrio. Então, ao longo do tempo, predomina o efeito progestogênico, gerando atrofia. Pílulas combinadas com 15µg de EE frequentemente não induzem a sangramento de retirada.

Revisão sistemática<sup>9</sup> de 17 artigos publicados entre 1986 e 2006 descreveu padrões de sangramento, segundo critérios da OMS, em mulheres saudáveis usando AO. A maioria dos estudos mostrou que usuárias de AO têm maior número de dias com sangramento/*spotting* no primeiro período de referência (primeiros 90 dias), o qual diminui progressivamente no 4º período de referência (final do primeiro ano).

### Em redução de menorragia

Menorragia (intenso sangramento menstrual) é condição benigna, apesar de ser debilitante do ponto de vista de saúde e social. Medicamentos para

reduzir sangramento excessivo incluem inibidores de prostaglandinas, antifibrinolíticos, AOC e outros hormônios. AOC supostamente ofereceriam o benefício de produzir descamação regular de um endométrio mais fino, assim tratando a menorragia. Revisão Cochrane<sup>10</sup> de um estudo de delineamento cruzado com dados do primeiro período de tratamento (ciclos 3 e 4) de 45 mulheres não mostrou diferença significativa entre tratamentos feitos com ácido mefenâmico, danazol, naproxeno e AOC. Devido ao tamanho do estudo, não houve suficiente evidência para testar a eficácia de AOC nesta condição.

Apesar de a experiência clínica e o raciocínio fisiopatológico apontarem para provável efeito de AOC sobre sangramento menstrual aumentado, não existem estudos adequados para confirmação desse efeito.

### Em redução da dismenorreia

Dismenorreia é queixa ginecológica comum. Postula-se que a mesma responda favoravelmente à inibição da ovulação, por afinamento do endométrio e menor produção de prostaglandinas, com redução de contratilidade uterina e cólica. Estudos epidemiológicos sugeriram que AOC (em doses menores do que 35 µg) poderiam tratar efetivamente essa condição. Revisão Cochrane<sup>11</sup> de dez estudos bastante heterogêneos (6 comparando diferentes AOC a placebo e 4 comparando diferentes concentrações de AOC) evidenciou melhora das cólicas com uso de AOC em baixa e média dosagem de estrógeno (7 estudos; n=497 mulheres; OR= 2,01; IC95%: 1,32-3,08) em comparação a placebo. Análise de sensibilidade, removendo estudos com problemas metodológicos, manteve a significância

do benefício do tratamento (OR= 2,99; IC95%: 1,76-5,07). Não se evidenciou diferença entre os vários AOC pesquisados. Concluiu-se pela limitada evidência de benefício com uso de AOC de baixa e média concentração no tratamento de dismenorreia.

### **Em redução de risco de câncer de endométrio**

O uso prolongado de AOC diminui o risco de câncer de endométrio por ter efeito predominante de atrofia endometrial. A redução de inflamação no endométrio pode também explicar a menor incidência de carcinoma endometrial em usuárias desses contraceptivos.<sup>12</sup> Em estudo de coorte,<sup>13</sup> usos corrente e recente (menos de 5 anos da suspensão) da pílula significativamente associaram-se à redução de risco (RR=0,58; IC95%: 0,42-0,79) de câncer de endométrio em comparação a mulheres que nunca usaram AOC.

### **Em redução de câncer de ovário**

Emprego de AOC associa-se à redução significativa de risco de câncer de ovário, provavelmente por inibir a ovulação. Na coorte inglesa,<sup>13</sup> o uso prolongado da combinação hormonal associou-se significativamente ao risco reduzido de câncer de ovário (RR=0,38; IC95%: 0,16-0,88). Analisando o tempo decorrido desde o último uso de AOC, verificou-se que a proteção relativa a câncer ovariano prolongou-se até 15 anos após a suspensão. Com intervalos maiores de tempo, a redução não foi mais estatisticamente significativa.

### **Em redução do câncer de intestino grosso ou reto**

Na mesma coorte,<sup>13</sup> AOC associou-se significativamente à redução de 28%

(RR=0,72; IC95%: 0,58 - 0,90) no risco de câncer de cólon/reto, mesmo após ajuste para idade, paridade, fumo, nível social e uso de terapia de reposição hormonal. A força do estudo está em ter incluído mais de um milhão de mulheres/ano de observação, com seguimento médio de 36 anos. Praticamente todas as mulheres no momento da análise eram pós-menopáusicas, idade na qual a maioria dos tumores começa a incidir, fornecendo grande número de eventos para análise. A duração média de uso do AOC foi de 44 meses.

### **Em redução de outros tumores malignos e dos tumores ginecológicos agrupados**

Na coorte<sup>13</sup> acima descrita, encontrou-se redução de 12% no risco de qualquer câncer entre usuárias de AOC (RR =0,88; IC95%: 0,83 – 0,94) e de 29% nos tumores ginecológicos principais (RR=0,71; IC95%: 0,60 - 0,85).

### **Em melhora de acne e hirsutismo**

Emprego de AOC, por meio de diferentes mecanismos hormonais, apresenta potencial para melhorar acne e hirsutismo em usuárias.

Revisão Cochrane de 25 estudos<sup>14</sup> comparou AOC *versus* placebo e outras terapias ativas para tratamento de acne. AOC reduziram número e gravidade de lesões de acne comparativamente a placebo. Comparações entre diferentes tipos de progestógenos e diferentes concentrações não produziram claras diferenças.

Ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo<sup>15</sup> randomizou mulheres com acne facial leve e moderada para receber etinilestradiol (EE)/dienogeste (n=525), EE/acetato de ciproterona (n=537) ou

placebo (n=264) por 6 ciclos. As duas combinações produziram efeitos similares sobre redução das taxas de lesões inflamatórias e foram superiores ao placebo.

Hirsutismo funcional requer tratamento crônico, cosmético ou

farmacológico, este realizado com AOC e agentes antiandrogênicos.<sup>16</sup>

O Quadro 2 sumariza os principais benefícios não contraceptivos dos AOC, incluindo nível de evidência e grau de recomendação para cada desfecho.

**Quadro 2.** Benefícios não contraceptivos de AOC

Benefícios	Nível de evidência	Grau de Recomendação
Redução de volume/duração de sangramento menstrual	III	C
Redução de menorragia	II	B
Redução de dismenorreia com AOC de baixa e média dosagem	I	B
Redução no risco de câncer de endométrio	IV	C
Redução no risco de câncer de ovário	IV	C
Redução no risco de câncer de intestino grosso e reto	IV	C
Redução no risco de qualquer câncer	IV	C
Melhora de acne	I	A

## INDICAÇÃO E SELEÇÃO DOS AOC

AOC são preferentemente indicados para mulheres saudáveis, não fumantes, com menos de 35 anos de idade (categoria 1). Isso porque muitos dos efeitos nocivos desses fármacos se expressam predominantemente quando há condições adicionais de risco, como fumo (categorias 2, 3 ou 4, dependentemente de idade e

intensidade do tabagismo), idade além de 35 anos (categoria 2), obesidade (categoria 2) e hipertensão (categorias 3 ou 4).<sup>17,18</sup>

Em 2004, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou critérios de elegibilidade para uso de AOC, de acordo com sua relação risco-benefício em diversas situações (Ver Quadro 3).<sup>18</sup>

**Quadro 3.** Critérios de elegibilidade de AOC em diferentes categorias de risco

**Categoria 1:** O método pode ser empregado sem restrições.

**Categoria 2:** O método pode ser empregado, pois as vantagens geralmente superam os riscos comprovados e possíveis.

**Categoria 3:** O método não deve ser empregado, a menos que o profissional de saúde julgue que a paciente possa usá-lo com segurança. Os riscos comprovados e possíveis superam os benefícios do método. Deve ser o método de última escolha e, caso seja utilizado, necessita acompanhamento rigoroso.

**Categoria 4:** O método não deve ser empregado, pois apresenta risco inaceitável.

O Quadro 4 explicita as situações que configuram as condições especiais para uso restrito ou não indicação de

AOC, mesclando as diretrizes do *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e da OMS.<sup>17,18</sup>

**Quadro 4.** Diretrizes para uso de AOC em condições especiais

Condição	ACOG	OMS
Tabagista com < 35 anos		Benefício > risco (Categoria 2)
Tabagista com > 35 anos	Cautela (independente do número de cigarros)	< 15 cigarros/dia: frequentemente risco > benefício (Categoria 3) > 15 cigarros/dia: risco inaceitável (Categoria 4) <b>Risco aumentado para AVE e IAM</b>
Obesidade (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> )		Categoria 2
Hipertensão arterial sistêmica (HAS) - Controlada (PAS de 140-159mmHg e PAD de 90-99mmHg) - Não controlada (PAS ≥ 160mmHg e PAD ≥ 100mmHg)	Uso aceitável em mulheres com < 35 anos, sem evidência de dano vascular em órgãos-alvo.  Risco inaceitável	Risco frequentemente > benefício (Categoria 3)  Risco inaceitável (Categoria 4) <b>Risco aumentado para AVE e IAM</b>
História de AVE isquêmico, cardiopatia isquêmica, TVP, EP	Risco inaceitável, exceto em pacientes anticoagulados.	Risco inaceitável
Estados de hipercoagulabilidade	Contraindicado, pois há 8 vezes mais risco de TVP/ EP	
Diabetes melito	AOC de baixa dose pode ser empregado em diabéticas de tipo 1, < 35 anos, sem complicações e outros fatores de risco.	Benefício > risco, na ausência de dano em órgãos-alvo ou diabetes ≤ 20 anos de duração
Hipercolesterolemia	Risco aceitável se LDL-colesterol < 160mg/dl, na ausência de outros fatores de risco cardiovasculares, para AOC ≤ 35μg EE  Considerar outro método contraceptivo, incluindo o progestógeno isolado, se LDL-colesterol > 160mg/dl e houver múltiplos fatores de risco	Razão benefício-risco depende de presença ou ausência de outros fatores de risco cardiovasculares (Categorias 2 ou 3)

Continua

## Continuação

Condição	ACOG	OMS
Múltiplos fatores de risco cardiovasculares*		Risco geralmente > benefício ou risco inaceitável, dependendo do fator de risco (Categorias 3 ou 4)
Enxaqueca	Risco geralmente > benefício (2 a 3 vezes mais risco de AVE isquêmico, apesar do risco absoluto pequeno na ausência de outros fatores de risco.	Sem aura**: < 35 anos – benefício > risco (Categoria 2) > 35 anos – risco > benefício (Categoria 3) Com aura, independente da idade: risco inaceitável (Categoria 4)
Câncer de mama, doença atual Doença passada, sem atividade por 5 anos História familiar de câncer de mama	Risco inaceitável (ACOG, 2000)  Risco inaceitável (ACOG, 2000)  Não contraindica AO, mesmo em portadoras da mutação BRCA1; pode haver benefício por efeito protetor do ovário.	Risco inaceitável  Risco geralmente > benefício  Sem restrições ao uso (Categoria 1) (pequeno aumento de risco em portadoras de mutação BRCA1)
Lactação		Antes de 6 semanas – Categoria 4 Após 6 semanas - Categoria 3 <b>Indicação para AO só com progestógeno</b>
Cirrose		Compensada - Categoria 1 Descompensada - Categoria 4
Hepatite viral		Aguda- Categoria 3 ou 4 (depende da gravidade do caso) Se a paciente já fazia uso - Categoria 2 Crônica - Categoria 1

AVE – acidente vascular encefálico

IAM – infarto agudo do miocárdio

TVP – trombose venosa profunda

EP – embolia pulmonar

IMC – índice de massa corporal

\* Fatores de risco cardiovascular: fumo, diabetes, obesidade, HAS, história familiar de doença arterial coronariana precoce, HDL colesterol &lt; 35mg/dl e triglicérides &gt; 250mg/dl.

\*\* Aura: sintomas visuais, reversíveis, que duram de 5 a 60 minutos antes da cefaleia, manifestando-se como linha em ziguezague na periferia do campo visual, escotomas cintilantes, com perda parcial ou total do campo visual.

Paralelamente, a Comissão sobre Fertilidade e Saúde Materna da *Food and Drug Administration* (FDA) recomendou que mulheres saudáveis com mais de 40 anos podem continuar usando anticoncepcionais orais, preferentemente com baixas concentrações de estrógenos e progestógenos de perfil de risco conhecido. Tal recomendação procura estimular o emprego de métodos reversíveis nos Estados Unidos.<sup>19, 20</sup>

A publicação do ACOG em 2006 também reforça essa recomendação para mulheres com mais de 35 anos, saudáveis e não fumantes, uma vez que grandes estudos norte-americanos de

base populacional não evidenciaram aumento de risco de infarto do miocárdio em usuárias de menos de 50µg de etinilestradiol. Mulheres na perimenopausa poderiam, secundariamente, apresentar redução de sintomas vasomotores e de risco para câncer de endométrio e ovário com o emprego dos contraceptivos.

Por outro lado, sabendo-se que idade e obesidade são fatores de risco independentes para eventos cardiovasculares e para tromboembolismo venoso (marcadamente em usuárias de AO com mais de 39 anos), a razão risco-benefício deverá ser individualizada, particularmente em mulheres com sobrepeso.

Outro ponto a considerar seria o desconhecido excesso de risco de câncer de mama em mulheres entre 45-50 anos associado ao uso de AO, uma vez que ainda são escassas as publicações sobre o assunto. O ACOG sugere que, na ausência de melhor evidência, se assuma que o risco de câncer de mama decorrente do uso de AOC nessas mulheres seja semelhante ao encontrado com a terapia de reposição hormonal na menopausa.

Em relação à **seleção da formulação**, a combinação etinilestradiol + levonorgestrel tem comprovada eficácia e algumas vantagens comparativas em termos de segurança. Não existe justificativa para o emprego de compostos com mais de 50µg de EE, pois os que têm menor concentração estrogênica (35, 30, 20 ou 15µg) apresentam eficácia similar e definido menor risco de fenômenos tromboembólicos e cardiovasculares. O menor risco cardiovascular para AOC com dose de EE ultrabaixa (15µg) ainda não foi claramente demonstrado, e, em contrapartida, eles definitivamente exercem menor controle de ciclo (menos ciclos normais, mais sangramentos de escape, maior ausência de sangramento de retirada).

Levonorgestrel, contido em AOC de 2ª geração, apresenta vantagens em relação a outros AOC com progestógenos de 3ª geração, especialmente pelo menor risco de fenômenos tromboembólicos.<sup>20,21</sup>

O estudo MEGA<sup>20</sup> demonstrou que usuárias de AOC contendo levonorgestrel apresentam 4 vezes mais risco de trombose venosa profunda (OR= 3,6; IC95%: 2,9- 4,6) comparativamente a não usuárias da pílula. No mesmo tipo de comparação, o risco foi **maior** 5,6 vezes com gestodeno (IC 95%: 3,7-8,4), 6,3 vezes com drospironona (IC 95%: 2,9-13,7), 6,8 vezes com acetato de

ciproterona (IC 95%: 4,7-10,0) e 7,3 vezes com desogestrel (IC 95%: 5,3-10,0). O maior risco ocorreu nos primeiros meses de uso, com qualquer tipo de AOC. Confirma-se assim o menor risco para TVP com uso de levonorgestrel.

Apesar de alguns fármacos comercializarem a ideia de serem especialmente benéficos no combate à androgenicidade, é importante lembrar que o uso contínuo de qualquer AOC resulta em melhora das características androgênicas, com exceção da superioridade da ciproterona no desfecho da melhora da acne inflamatória. Outro apelo à novidade consiste na contraposição ao aumento do peso corporal, apregoada no lançamento de drospironona, progestógeno análogo da espirolactona, cujo uso determinaria menor reabsorção de sódio e maior diurese, reduzindo a retenção de líquidos e os sintomas relacionados a esse efeito (aumento de peso, edema, dor e intumescimento das mamas). Apesar de haver redução de peso estatisticamente significativa ao redor do 6º mês de uso da associação, aquela não foi clinicamente importante ( $\pm$  500g) e se mostrou transitória.<sup>22,23</sup>

Assim sendo, compostos de 3ª geração não constituem escolha preferencial.

## PRESCRIÇÃO DE AOC

### Orientações para uso de AOC com 35 a 20 microgramas de etinilestradiol

Tomar um comprimido, por via oral, uma vez ao dia e no mesmo horário, por 21 dias, parar sete dias (sangramento de privação) e reiniciar nova cartela no oitavo dia.

#### Observações:

1. A primeira cartela deve ser iniciada no primeiro dia de fluxo menstrual. Lembrar que são necessários sete dias



de uso contínuo para obter efeito contraceptivo (se houver relações antes desse período, usar preservativos).

2. Não reiniciar o uso se não houver fluxo menstrual, pela possibilidade de gestação.

3. Se esquecer um comprimido por menos de 12 horas, tomá-lo assim que lembrar (inclui a possibilidade de tomar dois comprimidos de uma só vez) e o seguinte no horário habitual – não há perda de eficácia. Se esquecer um comprimido por mais de 12 horas, a proteção contraceptiva pode ser reduzida.

4. Não fazer pausa anual para preservar a ovulação, pois mesmo em uso prolongado, o efeito da pílula é reversível.

#### **Orientações de uso para AOC com 15 microgramas de etinilestradiol**

Tomar um comprimido, por via oral, uma vez ao dia e no mesmo horário, por 24 dias, parar 4 dias (sangramento de privação) e reiniciar no 5º dia de pausa.

#### Observações:

1. A primeira cartela deve ser iniciada no 1º dia do ciclo menstrual.
2. Na troca de contraceptivo, iniciar no dia posterior ao término da cartela anterior (**não fazer a pausa**);
3. Não reiniciar se não houver menstruação, excluir possibilidade de gestação.
4. Se esquecer um comprimido por menos de 12 horas, tomá-lo assim que lembrar (inclui a possibilidade de tomar dois comprimidos de uma só vez) e o seguinte no horário habitual – não há perda de eficácia. Se esquecer um comprimido por mais de 12 horas, a proteção contraceptiva pode ser reduzida.

Das gestações que ocorrem durante o uso, muito poucas podem ser atribuídas à falha do método. Na maioria dos casos, a concepção ocorreu por irregularidade na tomada, ou má-absorção do fármaco (vômitos, gastrenterite, colite ulcerativa, doença de Crohn, interações com indutores enzimáticos que reduzem a concentração plasmática dos anticoncepcionais orais).

#### **SEGUIMENTO DOS AOC**

Usuárias de AOC devem ser vistas após os três primeiros meses de uso e, subsequentemente, a cada 6-12 meses, na busca de efeitos adversos menores, controle de pressão arterial e peso. As pacientes devem ser alertadas para sinais e sintomas de efeitos adversos maiores, basicamente para TVP e EP, quando se faz necessário atendimento médico imediato. Em cada consulta deve ser reforçada a adesão da paciente ao tratamento.

Uso de AOC de baixa dosagem (35µg ou menos) associa-se a baixos riscos relativo e absoluto de doença cardiovascular em mulheres saudáveis. Nesses casos, o benefício supera os riscos. É importante monitorar a *pressão arterial*. O uso de AOC aumenta em duas vezes a chance de desenvolver hipertensão a longo prazo. Em pacientes já hipertensas, a pressão arterial pode ser agravada com o uso de pílula, triplicando a razão de chance (OR=2,67) de não controle da PA (≥ 140/90mmHg) em comparação a não usuárias.<sup>24</sup> Outro estudo<sup>25</sup> demonstrou que a **suspensão do AOC** em mulheres hipertensas reduziu em 15mmHg a pressão arterial sistólica e em 10mmHg a pressão arterial diastólica.

Em relação à *densidade de massa óssea* (DMO), os dados em usuárias de AOC são controversos. Alguns estudos

sugeriram que usuárias de AOC de primeira geração, por períodos prolongados, apresentavam maior densidade mineral óssea (DMO), com menor incidência de osteoporose. Outros, ao contrário, sugeriram que usuárias de AOC de baixa dosagem poderiam ter reduzida densidade mineral óssea, principalmente as muito jovens, em fase de aquisição da massa óssea. Também se cogitou da possibilidade de aumento do risco de fraturas em usuárias de AOC em comparação a não usuárias.

Revisão sistemática<sup>26</sup> de 86 estudos foi inconclusiva com relação à diminuição de DMO e ao risco de fraturas em adolescentes e mulheres jovens em uso de AOC quando comparadas a não usuárias.

Estudo de coorte<sup>27</sup> de 5 anos de duração comparou efeitos de acetato de medroxiprogesterona depot – DMPA (n=115), enantato de noretisterona (n=115) e AOC (n=116) sobre DMO em adolescentes (15-19 anos) em uso corrente e em 144 não usuárias (controles). DMO aumentou em todos os grupos, sendo o percentual de aumento anual de 1,49% em não usuárias, 1,39% com DMPA, 1,03% com enantato de ciproterona e 0,84% com AOC. Houve recuperação da DMO com a suspensão de enantato de noretisterona.

Em um quase experimento,<sup>28</sup> envolvendo mulheres entre 18 e 33 anos, compararam-se efeitos do uso de acetato de medroxiprogesterona injetável (DMPA), AOC (com 30µg ou 35µg de etinilestradiol) e contracepção não hormonal (controles) sobre DMO, por 24 meses. Usuárias de DMPA apresentaram redução de 5,7% na DMO, diferentemente daquela encontrada em usuárias de AOC e controles. Nestes dois grupos não houve diferença significativa sobre DMO.

Em 2006, estudo aberto, controlado e parcialmente randomizado avaliou o efeito de dois AOC (20µg etinilestradiol/100mg levonorgestrel e 20µg EE/150µg desogestrel) sobre DMO de 52 mulheres jovens durante 12 meses, em comparação a não usuárias de AOC. O grupo que recebeu a combinação com levonorgestrel não apresentou perda de massa óssea na coluna vertebral; o grupo que recebeu desogestrel perdeu 1,5% no período de um ano.<sup>29</sup>

Pequeno número de pacientes e avaliação de desfechos intermediários em vez de primordiais (fraturas) não permitem definitivas conclusões. Ainda não existem evidências suficientes para definir efeito de AOC no sistema ósseo.

O medo da indução de *câncer* tem sido um dos fatores para pouca adesão ao uso de AOC. Revisão sistemática<sup>30</sup> de coortes e estudos de casos e controles indicou leve aumento de risco de câncer de mama, o qual desaparece 5-10 anos após a suspensão do uso. Uso prolongado de AOC associou-se a aumento de risco de câncer de colo uterino. Usuárias correntes mostraram aumentado risco para câncer de fígado. Nenhuma coorte prospectiva e com seguimento de longo prazo demonstrou incidência aumentada de risco de câncer e mortalidade em usuárias de AOC.

Em relação à mortalidade, ampla coorte inglesa<sup>31</sup> com 39 anos de seguimento (n=46.112) comparou esse risco entre usuárias de AOC (819175 usuárias-anos) e mulheres que nunca usaram (378.006 mulheres-anos). Comparativamente às que nunca usaram, as usuárias de AO tiveram redução significativa de morte de qualquer causa (RR ajustado= 0,88; IC95%: 0,82-0,93). Isso também ocorreu com mortes devidas a diferentes cânceres, problemas cardiovasculares, doença isquêmica coronariana e outras

doenças. Não se verificou relação entre mortalidade e duração do uso de AOC.

As interações medicamentosas que ocorrem com os AOC podem obrigar a reforçar ou substituir as medidas contraceptivas nas mulheres submetidas a tratamentos com esses fármacos, especialmente sob exposição prolongada. São exemplos de fármacos que reduzem a concentração do AOC: rifampicina, antirretrovirais (nelfinavir, lopinavir, ritonavir) e anticonvulsivantes (fenobarbital, carbamazepina, oxcarbamazepina, felbamato, fenitoína, topiramato, vigabatrina).<sup>18</sup> Em relação à concentração dos antirretrovirais na vigência de uso de AOC, a maioria não se altera ou não há dados publicados, com exceção do amprenavir, que sofre redução na sua concentração.

## ANTICONCEPCIONAIS SÓ PROGESTOGÊNICOS

### MINIPÍLULAS

#### Indicação e seleção

Progestógenos usados isoladamente (minipílulas) são acetato de noretisterona e levonorgestrel. Minipílulas têm maior índice de falha (índice de Pearl de 0,5 em 100 mulheres/ano). A eficácia contraceptiva pode ser perdida em 27 horas após a última dose. Sua ação envolve espessamento do muco cervical e inibição da implantação do embrião no endométrio. As concentrações de progestógenos encontradas em minipílulas são insuficientes para bloquear a ovulação.

Esses contraceptivos são indicados quando há intolerância ou contraindicação formal ao uso de estrógenos e durante a amamentação, pois não inibem a produção de leite. Nessa circunstância, também se admitem os anticoncepcionais combinados de baixas concentrações estrogênicas, desde que se mantenha alta a

frequência das mamadas (aleitamento materno exclusivo).

Revisão sistemática Cochrane<sup>32</sup> de seis estudos comparou pílulas só com progestógenos entre si, com AOC ou outros contraceptivos. Na comparação entre levonorgestrel e desogestrel, este não se associou a menor risco de gravidez acidental, mas causou mais problemas de sangramento, embora a diferença não tenha sido significativa. A comparação entre levonorgestrel e mifepristona mostrou similar eficácia. No estudo que comparou dois AOC com dois progestógenos isolados, a pílula que continha 30µg de levonorgestrel mostrou maior eficácia do que a que continha 350µg de noretisterona.

Contraindicação relativa a uso de anticoncepcionais com progestógeno isolado é diabetes melito gestacional (DMG) prévio porque aqueles diminuem tolerância à glicose e aumentam resistência à insulina, constituindo fatores de risco para diabetes tipo 2 e doença cardiovascular. Estudo de coorte<sup>33</sup> que envolveu 904 mulheres com esta condição avaliou o risco de desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 durante 7 anos com o uso de contracepção oral hormonal. A incidência cumulativa da doença entre usuárias de AOC e usuárias de métodos não hormonais foi similar. Contrariamente, usuárias de progestógeno isolado, durante a amamentação, apresentaram risco quase três vezes maior de desenvolver diabetes melito tipo 2 nos primeiros dois anos, após o parto, em comparação ao uso equivalente de AOC de baixa dosagem (RR ajustado= 2,87; IC95%: 1,57-5,27). A magnitude do risco aumentou com a duração de uso ininterrupto.

Há condições em que o contraceptivo só progestogênico é preferível (Ver Quadro 5).<sup>1</sup>

**Quadro 5. Diretrizes para uso de AOC em condições especiais**

Enxaqueca, especialmente na presença de sinais focais
Mulheres com mais 35 anos, tabagistas ou obesas
História de doença tromboembólica
Hipertensão em mulheres com mais de 35 anos ou doença vascular
Lúpus Eritematoso Sistêmico com doença vascular, nefrite ou anticorpos antifosfolípidios
Menos de três semanas de pós-parto
Hipertrigliceridemia
Doença arterial coronariana
Insuficiência Cardíaca Congestiva
Doença cerebrovascular

**Prescrição**

O uso de minipílulas é contínuo. Quando prescritas no puerpério de mulheres que amamentam, podem ser dadas seis semanas após o parto ou no mínimo 14 dias antes do retorno da atividade sexual. O uso deve ser bastante regular, respeitando rigidamente o horário de tomada. Se a paciente esquecer um ou dois comprimidos, tomar um assim que lembrar e outro no horário habitual, utilizando métodos adicionais até que 14 comprimidos tenham sido tomados. Se esquecer mais de dois comprimidos, iniciar outro método de contracepção até que ocorra fluxo menstrual.

**Seguimento**

Os eventos adversos mais comuns dos AO só progestogênicos são sangramento irregular, oligomenorreia ou amenorreia, acne, mastalgia, náuseas, aumento de peso, alterações do humor e diminuição da libido.

Anticonvulsivantes, rifampicina e griseofulvina podem diminuir a sua eficácia.

**CONTRACEPÇÃO DE EMERGÊNCIA**

Anticoncepção de emergência tem emprego pós-coital para prevenir gravidez após relação sexual que ocorreu na ausência de contracepção. Uso incorreto dos métodos anticoncepcionais e violência sexual seriam outras indicações de uso dessa pílula.

Tem sido subutilizada em todo o mundo, contribuindo para a manutenção das taxas de abortamentos provocados. Este procedimento tem gerado controvérsias internacionais. Não por sua eficácia, que é incontestável. Nem por sua segurança, que é aceitável quando adequadamente administrada. As polêmicas são mais de ordem ideológica e política, e muitas decisões têm sido tomadas sem o suporte das evidências científicas.<sup>34</sup>

A anticoncepção de emergência emprega dose única de 1,5mg de levonorgestrel que mostra a mesma eficácia de duas doses de 0,75mg a cada 12 horas (frações evitadas de gravidez de 84% e 79%, respectivamente; NS), sem aumentar os efeitos adversos. A administração até 120 horas após a

relação sexual ainda conferiu proteção, embora quanto maior o tempo decorrido, menor seja o efeito protetor. A administração até 72 horas, de qualquer um dos métodos, leva a menor ocorrência de falhas. Administrar a primeira dose após 72 horas da relação sexual aumenta as chances de gestação em 50%, mas a tentativa de evitá-la ainda deve ser proposta frente à pequena ocorrência de efeitos adversos.<sup>35</sup>

Esse procedimento deve ser ocasional e não empregado de forma regular, pois há métodos mais eficazes para uso rotineiro. Entretanto, há evidências de que o método está sendo usado repetidamente, principalmente por mulheres com intercursos esporádicos. Para avaliar a eficácia e a segurança do uso pericoital de levonorgestrel e outros hormônios, revisão Cochrane<sup>36</sup> de 21 estudos verificou que a dose de 0,75mg de levonorgestrel é razoavelmente eficaz e segura, obtendo índice de Pearl de 5,1 por 100 mulheres-anos.

Outros hormônios não foram muito estudados, não permitindo conclusões. Muitas mulheres aderem ao método, apesar das frequentes irregularidades menstruais.

Os efeitos adversos mais comuns são náusea e vômito. Mastalgia, fadiga e tontura também são relatadas. Essas reações são menores com levonorgestrel em comparação com o método de Yuzpe. Cefaleia associa-se mais comumente com o uso de dose única de levonorgestrel em comparação com o regime de duas doses (RR=1,23; IC95 %: 1,04-1,47).<sup>37</sup>

Não há contraindicações absolutas para a contracepção de emergência, além da gravidez.

O sangramento uterino costuma ocorrer em 98% das mulheres dentro de

21 dias do uso do método. Se tal não acontecer, indica-se o teste de gravidez.

Esse procedimento – ao prevenir gravidezes não desejadas, provenientes de coitos desprotegidos – tem o potencial de reduzir o custo com abortamentos e cuidados médicos adicionais.

Muitos trabalhos têm pesquisado a eficácia da prevenção de gravidez pelo fato de os fármacos selecionados serem disponibilizados fácil e precocemente. Em estudo preliminar,<sup>38</sup> realizado com 50 adolescentes em pós-parto, a disponibilização prévia de contraceptivo de emergência reduziu o risco de repetida gravidez, embora não tenha havido diferença significativa entre essa intervenção e o cuidado usual de contracepção no pós-parto.

Os destaques desta revisão podem ser vistos a seguir.

- Anticoncepcionais orais combinados são preferentemente indicados para mulheres saudáveis, não fumantes, com menos de 35 anos de idade.
- AOC monofásicos são os fármacos de escolha, pois os bifásicos e trifásicos não apresentam nenhuma vantagem em relação àqueles, não havendo justificativas para seu emprego.
- Uso prolongado de AOC protege de risco de câncer, principalmente de endométrio, ovário, intestino grosso e reto.
- Independentemente dos componentes da combinação, todos os AOC melhoram significativamente lesões de acne.
- Não devem ser empregados AOC com mais de 50µg de EE, pois doses menores de EE (35, 30, 20 ou 15µg), possuem a mesma eficácia contraceptiva, com definido menor risco de fenômenos tromboembólicos

e cardiovasculares. Nessas diferentes concentrações todos apresentam eficácia e perfil de efeitos adversos similares.

- Em mulheres hipertensas, o uso de AOC aumenta o risco de não controle de PA, o qual é reversível com a suspensão da pílula.
- Em relação à perda de massa óssea, as evidências não são suficientes para definir o efeito dos AOC sobre o sistema ósseo.
- Usuárias de AOC (20µg etinilestradiol/levonorgestrel) com menos de 16 anos, em fase de aquisição de massa óssea, não apresentaram perda de densidade mineral óssea, medida na coluna vertebral, no período de um ano de uso.
- Mulheres entre 18 e 33 anos, usuárias de AOC com 30µg ou 35µg de EE não diferiram das que fizeram contracepção não hormonal (controles) quanto à DMO, sugerindo que doses maiores de etinilestradiol possam proteger da perda de massa óssea.
- Usuárias de AOC mostraram redução significativa de morte de qualquer causa em comparação a mulheres que nunca usaram esses contraceptivos.
- Minipílulas têm maior índice de falha, só devendo ser indicadas quando há intolerância ou contraindicação formal ao uso de estrógenos e durante a amamentação.
- Dose oral única de 1,5mg de levonorgestrel, administrada preferencialmente até 72 horas após relação sexual na ausência de contracepção, constitui esquema muito eficaz, bem tolerado e cômodo para a paciente.
- A realização até 120 horas (cinco dias) de contracepção de emergência com levonorgestrel mantém a eficácia contraceptiva, embora a administração até 72 horas leve a menor ocorrência de falhas.

## REFERÊNCIAS

1. PERPÉTUO, I.H.O.; WONG, L.L.R. Desigualdade socioeconômica na utilização de métodos anticoncepcionais no Brasil: uma análise comparativa com base nas PNDS 1996 e 2006. In: BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher - PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009. p. 87-104. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds\\_crianca\\_mulher.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf)>. Acesso em: 10 out. 2010.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Direitos sexuais e direitos reprodutivos: uma prioridade do governo**. Brasília, DF, 2005. 24 p.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename 2010**. 7 ed. Brasília, DF, 2010. 250 p.
4. AMY, J-J.; TRIPATHI, V. Contraception for women: an evidence based overview. **BMJ**, London, n. 339, p. b2895, 2009.
5. HEINEMANN, L.A. et al. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation "pill scare". **Contraception**, Stoneham, v. 81, n. 5, p. 401-407, 2010.
6. VAN VLIET, H. A.A.M. et al. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, Issue 10, 2010. Art. No. CD002032.
7. VAN VLIET, H. A.A.M. et al. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, Issue 10, 2010. Art. No. CD003283. 2006, Issue 3. Art. No. CD003283.
8. LUBIANCA, J.N. Anticoncepcionais orais. In: FUCHS F.D.; WANNMACHER, L. (Ed). **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 1040-1052.
9. BACHMANN, G; KORNER P. Bleeding patterns associated with oral contraceptive use:

a review of the literature. **Contraception**, Stoneham, n. 76, p. 182-189, 2007.

10. FARQUHAR, C.; BROWN, J. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, Issue 10, 2010. Art. No. CD000154.

11. WONG, C.L. Et al. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Oxford, Issue 10, 2010. Art. No. CD002120.

12. MAIA, H.J.; CASOY, J. Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives. **Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care**, New York, v. 13, p.17-24, 2008.

13. HANNAFORD, P.C. et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. **BMJ**, London, v. 335, n. 7621, p. 651, 2007.

14. AROWOJOLU, A.O. et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Oxford, Issue 10, 2010. Art. No. CD004425.

15. PALOMBO-KINNE, E. et al. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. **Contraception**, Stoneham, n. 79, p. 282-289, 2009.

16. ESCOBAR-MORREALE, H.F. Diagnosis and management of hirsutism. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, New York, n. 1205, p. 166-174, 2010.

17. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. ACOG Practice Bulletin No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. **Obstetrics and Gynecology**, New York, n. 107, p.1453-1472, 2006.

18. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Medical eligibility criteria for contraceptive use**. 3 ed. Geneva: WHO Reproductive Health and Research, 2004. 154 p.

19. SEIBERT, C. et al. Prescribing oral contraceptives for women older than 35 years of age. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, n. 138, p. 54-64, 2003.

20. VAN HYLCKAMA VLIEG, A. et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. **BMJ**, London, n. 339, p. b2921, 2009.

21. KEMMEREN, J.M.; ALGRA, A.; GROBBEE, D.E. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. **BMJ**, London, n. 323, p. 131-134, 2001.

22. PARSEY, K.S.; PONG, A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenona, a new progestogen. **Contraception**, Stoneham, n. 61, p. 105-111, 2000.

23. HUBER J. et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. **Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care**, New York, n. 5, p. 25-34, 2000.

24. LUBIANCA, J.N.; FACCIN, C.S.; FUCHS, F.D. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. **Contraception**, Stoneham, n. 67, p. 19-24, 2003.

25. LUBIANCA, J.N. et al. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure lowering intervention in women with hypertension. **Journal of Human Hypertension**, London, n. 19, p. 451-455, 2005.

26. MARTINS, S.L.; CURTIS, K.M.; GLASIER, A.F. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. **Contraception**, Stoneham, v. 73, p. 445-469, 2006.

27. BEKSINSKA, M.E. et al. Bone mineral density in a cohort of adolescents during use of norethisterone enanthate, depot-medroxyprogesterone acetate or combined oral contraceptives and after discontinuation of norethisterone enanthate. **Contraception**, Stoneham, v. 79, p. 345-349, 2009.

28. BERENSON, A.B. et al. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use. **Obstet Gynecol**, [S.l.], v. 103, n. 59, p. 899-906, 2004.

29. HARTARD, M. et al. Comparison of the skeletal effects of the progestogens desogestrel and levonorgestrel in oral contraceptive preparations in young women: controlled, open,

partly randomized investigation over 13 cycles. **Contraception**, Stoneham, v. 74, p. 367-375, 2006.

30. CIBULA, D. et al. Hormonal contraception and risk of cancer. **Hum. Reprod. Update, Oxford**, v. 16, n. 6, p. 631-650, 2010.

31. HANNAFORD, P.C. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. **BMJ**, London, v. 340, p. c927, 2010.

32. GRIMES, D.A. et al. Progestin-only pills for contraception. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, Issue 1, 2010. Art. No. CD007541.

33. KJOS, S.L. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in latin women with prior gestational diabetes mellitus. **JAMA**, Chicago, n. 280, p. 533-538, 1998.

34. WANNMACHER, L. Contracepção de emergência: evidências versus preconceitos. **Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados**. Brasília, DF, v. 2, n. 6, maio 2005. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/medicamentos/site/>

>. Acesso em: 10 dez. 2010.

35. VON HERTZEN, H. et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. **Lancet**, London, n. 360, p. 1803-1810, 2002.

36. HALPERN, V.; RAYMOND, E.G.; LOPEZ, L.M. Repeated use of pre- and postcoital hormonal contraception for prevention of pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, Issue 1, 2010. Art. No. CD007595.

37. MARSTON, C.; MAJEED, A. Impact on contraceptive practice of making emergency hormonal contraception available over the counter in Great Britain: repeated cross sectional surveys. **BMJ**, London, v. 331, p. 271, 2005.

38. SCHREIBER, C.A.; RATCLIFFE, S.J.; BARNHART, K.T. A randomized controlled trial of the effect of advanced supply of emergency contraception in postpartum teens: a feasibility study. **Contraception**, Stoneham, v. 81, n. 5, p. 435-440, 2010.

#### ©2011 Ministério da Saúde

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total dessa obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. As responsabilidades pelos direitos autorais de texto e imagem dessa obra são da área técnica.

#### MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos  
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos  
Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica Básica  
Endereço completo para contato:  
Esplanada dos Ministérios, bloco G, 8º andar, sala 834. CEP: 70058-900. Brasília – DF.  
Tels.: (61) 3315-3362  
Fax: (61) 3315-2307  
E-mails: [horus.daf@saude.gov.br](mailto:horus.daf@saude.gov.br)  
Home page: [www.saude.gov.br/horus](http://www.saude.gov.br/horus)

#### Responsável pela Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias OPAS:

Christophe Rérat

#### Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

José Miguel do Nascimento Junior

Coordenação da publicação: Karen Sarmento Costa – CGAFB/DAF/SCTIE/MS

**Elaboração:** Jaqueline Neves Lubianca e Lenita Wannmacher

**Projeto gráfico:** Amilton Barreto Souza

**Apoio financeiro:** MS – OPAS/OMS.

#### Uso Racional de Medicamentos: Temas

**Selecionados:** é uma publicação do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos e da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil

#### Editora MS

Coordenação de Gestão Editorial  
SIA, trecho 4, lotes 540/610.  
CEP: 71200-040. Brasília – DF.  
Tels.: (61) 3233-1774 / 2020  
Fax: (61) 3233-9558  
E-mail: [editora.ms@saude.gov.br](mailto:editora.ms@saude.gov.br)  
Home page: <http://www.saude.gov.br/editora>

#### Equipe editorial:

**Normalização:** Márcia Cristina Tomaz de Aquino

**Revisão:** Júlio Maria de Oliveira Cerqueira e Caroline Milagre Côrtes



Como estratégia de ampliação do conhecimento dos profissionais de saúde, a edição desse tema está disponível no módulo de Uso Racional de Medicamentos (URM) do HÓRUS – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, e tem como finalidade contribuir com a promoção do uso racional de medicamentos por meio de informações sobre o uso de medicamentos na atenção primária, vinculadas ao processo de prescrição, dispensação, administração e monitoramento que poderão ser acessadas pela equipe de saúde. Essas informações permitirão aos profissionais de saúde que lidam com medicamentos a adoção de conhecimentos sólidos e independentes e, por isso, confiáveis. Tais informações também poderão ser acessadas pelo usuário do medicamento por meio dos endereços eletrônicos – [www.saude.gov.br/horus](http://www.saude.gov.br/horus) e [www.opas.org.br/medicamentos](http://www.opas.org.br/medicamentos), visando orientá-lo sobre uso, efeitos terapêuticos, riscos, cuidados e precauções em situações clínicas específicas.