

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Clara Maria Muller Schneider

Revisão sistemática da literatura sobre o risco de tromboembolismo associado ao uso de drospirenona, um contraceptivo oral de quarta geração

PORTO ALEGRE

2016

Clara Maria Muller Schneider

Risco de tromboembolismo associado ao uso de drospirenona, um contraceptivo oral de quarta geração

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Univerisdade Federal do Rio Grande so Sul, Faculdade de Farmácia, como requisito parcial para obtenção no grau de bacharel em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Rosane Gomez

PORTO ALEGRE

2016

Entre tudo e todos eu sempre tive uma mulher forte para me espelhar e um exemplo de pessoa a ser. Dedico a ti, mãe, minha maior vitória até hoje.

A minha formação tanto acadêmica quanto de caráter não seria possível sem o teu esforço, amor e carinho diários. Pela tua força, cheguei até aqui.

AGRADECIMENTOS

“Ninguém é tão alguém que nunca precisou de ninguém”. Eu precisei de muitos “alguéns” – e ainda preciso – para não ser um ninguém nesse mundo tumultuado.

A graduação na Faculdade de Farmácia da UFRGS não é um caminho calmo. Além da vontade de aprender e alcançar objetivos, são necessárias noites, dias, finais de semana e até feriados inteiros longe da família, dos amigos, das risadas. Agradeço aos colegas, que compartilharam comigo as angústias, as dúvidas, as irritações e me emprestaram os sorrisos e os abraços. Aos que compartilharam a vida, um obrigado especial. Para os momentos de alegria e relaxamento tive a companhia de amigos queridos. Sem eles, minha sanidade não teria permanecido e eu não seria capaz de decorar tantos ativos e excipientes. Aos melhores primos do mundo e às melhores amigas, eu agradeço.

À Panvel e demais locais onde tive a oportunidade de crescimento e amadurecimento profissional, agradeço a oportunidade e a compreensão por atrasos e cansaço.

Ao meu professor de química, maior incentivador do ensino médio para o ingresso na UFRGS, dedicação aos estudos e responsável pelo início da minha paixão pela química, serei eternamente grata.

À minha orientadora Rosane, sem a qual esse trabalho de conclusão não teria tido a mesma disposição e aos demais professores da graduação, muito obrigada.

Para a minha família fica a dúvida de como me aguentaram durante a graduação. A sorte e o privilégio de ter uma casa para estudar, dormir, comer e descansar é algo que eu nunca vou entender graças a vocês.

Ao meu irmão, poderia entregar um pedaço do diploma. Todas as minhas histórias têm um pedacinho do Lucas e a graduação não seria diferente. Obrigada, melhor amigo da vida pelo maior companheirismo do mundo.

“Ninguém nasce mulher: torna-se mulher”

Simone de Beauvoir

RESUMO

Não existe consenso sobre o aumento no risco de tromboembolismo venoso com a administração de progestágeno de quarta geração, drospirenona, componente de novos contraceptivos hormonais orais amplamente prescritos e dispensados. Nesta revisão sistemática da literatura buscamos esclarecer por meio de análise crítica de artigos encontrados em bases indexadoras como PubMed e Scielo, sem restrição de língua e ano de publicação, se há variação na taxa de tromboembolismo venoso entre usuárias. De 14 artigos selecionados, 9 indicavam risco de desenvolvimento de complicações vasculares, principalmente quando comparados a progestágeno de segunda geração, como levonorgestrel. Enquanto outros 5 estudos não indicavam risco em comparação aos demais contraceptivos hormonais comercializados. Portanto, drospirenona é progestágeno associado ao aumento da incidência de tromboembolismo venoso entre as novas usuárias, em comparação a contraceptivos mais antigos e não deveria ser recomendado como primeira escolha contraceptiva. Apesar disso, ainda é escolha preferida de usuárias e prescritores. Sendo assim, o profissional farmacêutico deve identificar essas usuárias, orientando-as sobre a necessidade de prescrição para sua dispensação. Também deve avaliar risco de tromboembolismo baseada na história pregressa, estimular o profissional prescritor a solicitar exames bioquímicos para investigação de riscos e praticar farmacovigilância, monitorando eventos adversos.

Palavras chave: Anticoncepcional. Tromboembolismo venoso. Progestágenos. Risco cardiovascular.

ABSTRACT

There is no consensus about the increased risk of venous thromboembolism with the administration of drospirenone, a 4th generation progestogen, component of new oral hormonal contraceptives widely prescribed and dispensed. In this systematic literature review, we aimed to clarify, through critical analysis of paper found in indexing databases such as PubMed and Scielo, without language restriction and year of publication, if there is variation in venous thromboembolism rate among users. We selected 14 articles, 9 of them indicated risk of vascular complications, especially when compared to second generation of progestogen, as levonorgestrel. Five studies did not indicate thromboembolic risk compared to other hormonal contraceptives marketed. Therefore, drospirenone is associated with increased incidence of venous thromboembolism among young users, compared to older contraceptives and should not be recommended as a first choice contraceptive. Nevertheless, it is still preferred choice of users and prescribers. Thus, the pharmacist should identify these users by aware them to the need for prescription for their dispensation. Pharmacist should also assess thromboembolic risk based on previous history, encouraging prescribers to request biochemical tests for investigation of risk of thromboembolism and practicing pharmacovigilance, monitoring adverse events.

Key word: Contraceptive. Venous thromboembolism. Progestins. Cardiovascular risk.

SUMÁRIO

I.	INTRODUÇÃO	9
II.	REVISÃO DA LITERATURA	14
a.	HORMÔNIOS	14
b.	EIXO ENDÓCRINO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GÔNADAS	15
c.	CONTROLE NEUROENDÓCRINO E O CICLO MENSTRUAL	17
d.	HORMÔNIOS ESTEROIDES	19
i.	ESTROGÊNIOS	20
ii.	PROGESTINAS	25
e.	DROSPIRENONA (DRSP)	33
f.	ANTICONCEPCIONAIS	36
g.	CONTRACEPTIVO ORAL CONJUGADO (COC)	45
III.	OBJETIVOS	48
a.	GERAIS	48
b.	ESPECÍFICOS	48
IV.	METODOLOGIA	49
V.	RESULTADO	50
VI.	DISCUSSÃO	57

I. INTRODUÇÃO

Com ritmo de vida dinâmico, a mulher atual vive em constante busca por independência. O controle sobre quando ter filhos é uma conquista que permitiu às mulheres assumir novos papéis na sociedade. Contracepção oral possibilitou o controle de sua fertilidade, além da conquista de liberdade sexual com segurança e praticidade e, mais recentemente, outros benefícios propiciados pela sua administração (Sergio, 2010).

No dia 18 de agosto de 1960 foi lançado nos Estados Unidos o que viria a ser conhecido como o primeiro contraceptivo oral, o Enovid- 10, uma combinação de 9,85 mg noretinodrel e 150 mcg de mestranol (Hartl, 2016). Aprovado para comercialização três anos antes, com indicação de uso no tratamento de distúrbios da menstruação, trazia o alerta de provocar infertilidade. Procurado por cerca de 500 mil mulheres pelo seu efeito colateral, passou a ser indicado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), órgão norte-americano responsável pela regulamentação de fármacos, para uso como contraceptivo (Lage, 2015). No Brasil sua comercialização iniciou 2 anos mais tarde (Hartl, 2016).

A descoberta e comercialização da pílula foi considerada como a segunda das “revoluções sexuais”, superada apenas pela descoberta, nos séculos XVIII, de que a interrupção do coito por homens evitava gestação (Azevedo, 2005). Livres do risco de gravidez indesejada, as mulheres se libertaram da repressão sexual, adiando a maternidade para inserção no mercado de trabalho, ocupando postos nunca antes imaginados (Viva sem menstruar, 2015). Exemplo disso é o crescente número de mulheres em universidades. Há 50 anos, apenas 10% dos alunos de medicina da Universidade de São Paulo (USP) eram mulheres. Hoje, 60% o são. Na Escola de Engenharia esse número era de apenas 1% e atualmente as estudantes ocupam 33% do total de vagas (Gikovate, 2016).

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a taxa de fecundidade, que indica quantos filhos, em média, tem a mulher em idade fértil, vem reduzindo desde a introdução da pílula no mercado brasileiro. Tal queda ocorre em todas as regiões, reduzindo fecundidade de 6 para valores menores que 2, como indicado na Tabela 1.

Tabela 1 - Taxa de Fecundidade População Brasileira 1940 – 2010. Taxa de fecundidade representa a quantidade de filhos que tem, em média, a mulher em idade fértil (IBGE, 2016).

Grandes Regiões	1940	1950	1960	1970	1980	1991	2000	2010
Brasil	6,16	6,21	6,28	5,76	4,35	2,89	2,38	1,90
Norte	7,17	7,97	8,56	8,15	6,45	4,20	3,16	2,47
Nordeste	7,15	7,50	7,39	7,53	6,13	3,75	2,69	2,06
Sudeste	5,69	5,45	6,34	4,56	3,45	2,36	2,10	1,70
Sul	5,65	5,70	5,89	5,42	3,63	2,51	2,24	1,78
Centro-Oeste	6,36	6,86	6,74	6,42	4,51	2,69	2,25	1,92

O Brasil seguiu a tendência mundial, uma vez que houve rápido decaimento na taxa de fecundidade total mundial de 4,7 em meados de 1970 para 2,6 no final da década de 2000. Esse quadro é creditado, predominantemente, ao aumento na utilização do anticoncepcional. Estudos recentes sugeriram que a utilização de contraceptivos reduz quase 230 milhões de nascimentos todos os anos (Liu, 2008; Singh, 2009).

Análise global realizada em 172 países sobre prevenção de mortes maternas pelo uso de contraceptivos estimou que, na falta destes, o número de mortes maternas seria 266.000 maior que o número atual. Equivale dizer que o uso dos mesmos reduz em 44% a mortalidade materna. Redução percentual dessas mortes, que é atribuída aos métodos contraceptivos em geral, é de 7% a 60%, dependendo do país. Estima-se que o índice de mortes evitadas pelo uso de método contraceptivo eficaz é de 27 em 100.000 mulheres por ano (Liu, 2008).

No mundo inteiro, aproximadamente 358.000 mulheres e três milhões de bebês recém-nascidos morrem todos os anos devido às complicações relativas à gravidez e ao parto. Quase todas estas mortes ocorrem nos países em desenvolvimento, onde 10 a 15 por cento das gravidezes terminam na morte materna devido aos abortos inseguros (Ahmed et al, 2012).

Na adolescência o impacto de gestação indesejada é ainda maior e mais duradouro. Abandono dos estudos e impossibilidade de ingresso no mercado de trabalho, associado ao aumento de risco de morte em até 5 vezes, se gestação aos 15 anos de idade, justifica adoção de método contraceptivo eficaz (Lage, 2015).

Atualmente existem diversos tipos de métodos contraceptivos, devendo ser considerado o mais adequado, o mais seguro, eficaz e adaptado à idade fértil da mulher. Existem métodos não hormonais (camisinha masculina e feminina, diafragma, dispositivo intra-uterino, espermicidas, método da tabela, coito interrompido, vasectomia, laqueação das trompas) e hormonais (pílula anticoncepcional hormonal conjugada, a minipílula, a pílula do dia seguinte, dispositivo intra-uterino com hormônio, injeção com depósito subcutâneo ou muscular) (Silva, 2012).

Contraceção hormonal oral com combinação de hormônios estrógenos e progestágenos representa o método de contraceção reversível mais utilizado a nível mundial, dado seu elevado grau de eficácia e vantagens que apresenta em algumas situações clínicas como diminuição do fluxo menstrual e tratamento da dismenorreia e acne (Varella, 2011).

No entanto, os contraceptivos combinados estão associados a importantes efeitos adversos reconhecidos e preocupantes, em particular, o tromboembolismo venoso (TEV), caracterizado pela formação de coágulo que se desenvolve em veia periférica, normalmente nos membros inferiores, podendo migrar para órgãos vitais, como o pulmão, e resultar em embolia, com danos irreversíveis, levando até mesmo a morte (FDA, 2011).

Nos Estados Unidos, todos os anticoncepcionais orais (ACO) apresentam na bula aviso sobre o risco de desenvolvimento de problemas cardiovasculares, incluindo tromboembolismo, em mulheres com idade superior a 35 anos e fumantes (FDA, 2011).

Colocando o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo em perspectiva: o risco de tal fenômeno ocorrer é maior na utilização de qualquer tipo de pílula contraceptiva em comparação a sua não utilização, porém, ainda permanece inferior ao risco durante a gravidez e no período pós-parto (FDA, 2011).

Existe atualmente no mundo uma discussão sobre os riscos dos efeitos adversos das pílulas anticoncepcionais e se seus benefícios compensariam tais

riscos. Tal discussão ressurgiu com o lançamento, nos Estados Unidos em 2001 e no Brasil em 2003, de uma nova pílula com um progestágeno derivado da espironolactona, tendo propriedades anti-mineralocorticoides, a drospirenona. Além de evitar a gravidez, o produto lançado reduz a oleosidade da pele, evita inchaços e atenua sintomas da tensão pré-menstrual (Krattenmacher, 2000). Foi um sucesso global – até que se acumularam os relatos dos sérios efeitos colaterais. Sobrevieram os processos contra o fabricante. Até o ano passado, a Bayer, fabricante do Yaz® e Yasmin®, principais pílulas que combinam a drospirenona com etinilestradiol, havia pagado US\$ 1,7 bilhão para liquidar 8.200 ações de pacientes e familiares na Justiça americana. Mais casos estão pendentes em tribunais estaduais e federais dos Estados Unidos (Segatto, 2015).

Em 31 de outubro de 2011 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) solicitou que os profissionais de saúde notificassem à agência sobre qualquer reação adversa em mulheres que tomavam o anticoncepcional contendo o hormônio drospirenona, mesmo que as mesmas já estivessem descritas na bula, discutissem sobre os possíveis riscos trazidos pelo medicamento e que aduacem seus pacientes no sentido de reconhecer sinais e sintomas de tromboembolismo pulmonar. Indicou que as pacientes em uso seguissem as recomendações médicas (ANVISA, 2011).

Entre janeiro de 2011 e julho de 2014, a ANVISA afirma ter recebido 90 notificações envolvendo anticoncepcionais compostos de drospirenona e etinilestradiol, como o Yasmin®. Dessas, 79 relatavam reações graves, como tromboembolismo, embolia pulmonar, trombose venosa profunda e trombose cerebral. Em três dos casos, houve morte. Entre as notificações não há informação sobre a presença de outros fatores que possam ter contribuído para o problema (Segatto, 2015). Dados indicam que 92% das mulheres não foram alertadas pelo ginecologista sobre o risco de trombose. Em mais de 90% dos casos, as mulheres não sabem que têm predisposição genética à trombose (Segatto, 2015).

Em dezembro de 2014, houve a publicação pela agência do documento *Ouvidor Recomenda nº2 de 2014*, a respeito dos efeitos adversos dos anticoncepcionais. O documento publicado tem como propósito nortear a agenda regulatória e apresentar alguns posicionamentos da Agência frente temas relevantes levantados pela sociedade civil brasileira (Pinto, 2014).

A ouvidoria recomendou, entre outras medidas, que as classes médicas e farmacêuticas fossem sensibilizadas para a cultura informativa: realizando exames prévios para análise de possível tendência a trombofilia, informação ao paciente sobre a possibilidade da ocorrência do tromboembolismo, consideração de outros métodos contraceptivos e orientação sobre os sintomas para auxílio num diagnóstico precoce. Outra alternativa levantada pela ouvidoria, seria a colocação nos rótulos de contraceptivos hormonais orais (CHO) da advertência "Risco de trombose", semelhante ao que ocorre nas embalagens de cigarros (Pinto, 2014).

Em 2013, 23 mulheres canadenses morreram em decorrência de tromboembolismo de acordo com documentos do ministério da Saúde. Profissionais da saúde relacionam as mortes aos contraceptivos de nome comercial Yaz[®] e Yasmin[®], cujo componente progestágeno é a drospirenona (Presse, 2013).

Antes mesmo desses eventos no Canadá, em abril de 2012, o FDA atualizou as bulas dos contraceptivos contendo drospirinona, alertando sobre aumento de risco em até 3 vezes de desenvolvimento de coágulos sanguíneos pelo uso desses fármacos em comparação a produtos contendo demais progestinas (FDA, 2012).

Resultados de estudos são controversos e não há um consenso sobre a segurança da drospirinona. Poucos avaliam os riscos de trombolismo ou morte associados ao seu uso crônico como contraceptivo, embora faça parte de umas das três combinações mais utilizadas atualmente como método contraceptivo hormonal conjugado (CHC) – Drospirenona + Etinilestradiol (Bretschneider, 2016).

Com a compilação de dados é desejo ainda publicar um artigo de revisão sobre o assunto e com os dados formular questionário buscando verificar se há e quantas são as mulheres em condições de risco para a administração hormonal fazendo uso de anticoncepcionais orais. Analisar como ocorre a escolha e indicação do método contraceptivo para população feminina: se há pesquisa pelo método mais adequado para cada paciente e se a mesma recebe todas as informações necessárias sobre o contraceptivo escolhido.

II. REVISÃO DA LITERATURA

a. HORMÔNIOS

Hormônios são mensageiros químicos que produzem efeitos específicos sobre células distantes ou não do seu ponto de origem. São transmissores de sinais lentos e duradouros, utilizando o sistema circulatório para distribuírem-se para diferentes tecidos (Parker et al, 2012).

Em estreita colaboração com o sistema nervoso, os hormônios possuem diversas funções, entre elas, desenvolvimento, maturação e controle da função do sistema reprodutor. A maioria dessas funções, predominantemente vegetativas - realizadas de maneira inconsciente - está sob o controle do hipotálamo que, por sua vez, sofre influências de outros centros cerebrais superiores (Rang et al, 2012).

Estímulos externos ou do próprio organismo sobre o hipotálamo promovem liberação de hormônios pela hipófise que regulam diversos processos no organismo. Esses hormônios hipofisários têm como órgão-alvo glândula endócrina “subalterna” ou um tecido não-endócrino. Ali, possuem receptores específicos, ligando-se a eles com alta afinidade, transmitindo sinal mesmo em concentrações muito baixas (10^{-6} a 10^{-12} mol/L). Podem ser divididos, em termos conceituais, de acordo com o tipo de receptor alvo: receptores nucleares, modulando a transcrição de proteínas nas células alvo, e receptores de membrana, desencadeando resposta intracelular dependente de mensageiros químicos (Levin et al, 2012).

Hormônios esteroides, que regulam o sistema reprodutor, se enquadram na primeira classe. Enquanto peptídicos, constituídos de aminoácidos, como hormônios hipotalâmicos ou hipofisários, também essenciais para regulação do sistema reprodutor, são geralmente incluídos na segunda classe. Receptores para ambas as classes de hormônios proporcionam alvos para grupo diversificado de fármacos amplamente utilizados (Parker et al, 2012).

b. EIXO ENDÓCRINO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GÔNADAS

Esteroides sexuais são hormônios endócrinos, responsáveis pelas características e comportamento sexual, sendo regulados por interações recíprocas complexas entre hipotálamo, adeno-hipófise e gônadas. Tal relação permite controle preciso sobre os níveis de hormônios circulantes, bem como alteração dos níveis hormonais em circunstâncias fisiológicas como gravidez, ciclo menstrual e menarca (Rang et al., 2012).

O hipotálamo é uma área do sistema nervoso central (SNC) responsável pela sinalização da maioria das funções vegetativas do corpo e sofre influência dos centros cerebrais superiores. Quando sofrem estímulos, neurônios hipotalâmicos produzem e secretam sinalizadores que induzem ou inibem secreção de outros hormônios por células da adeno-hipófise (Brunton et al, 2012).

O hormônio de liberação das gonadotrofinas hipofisárias (GnRH) é um hormônio peptídico que regula a síntese e liberação de hormônios na adenohipófise. A liberação do GnRH é pulsátil e governada por um gerador de pulsos neurais localizado no hipotálamo (Parker et al., 2012). Sua secreção intermitente é crucial para a síntese e a liberação apropriada das gonadotrofinas (Brunton et al, 2012).

Pouco antes da puberdade, ocorre desinibição de sua produção e verifica-se aumento na amplitude e na frequência dos pulsos de GnRH, particularmente durante o sono. Com a progressão da puberdade, os pulsos de GnRH aumentam ainda mais até estabelecimento de padrão normal do adulto. Isso estimula a secreção de gonadotrofinas e de esteroides gonadais, determinando, assim, o desenvolvimento das características sexuais secundárias apropriadas para o sexo (Rang et al, 2012).

Hormônios hipofisários, denominadas gonadotrofinas por sua ação sobre gônadas, circulam até as glândulas endócrinas alvo, como os ovários no sexo feminino, e estimulam a síntese e a secreção de hormônios após ligação a receptores de membrana. Ocorre, então, liberação dos hormônios esteroides que irão desencadear as principais alterações fisiológicas para que haja a ovulação e a fecundação (Silbernagl et al, 2012)

O hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo estimulante (FSH) são sintetizadas pelos gonadotropos na adenohipófise. Cada hormônio é um

heterodímero glicosado, contendo uma subunidade alfa comum e uma subunidade beta distinta, que confere especificidade de ação. Têm a liberação controlada por um único fator de liberação hipotalâmico, o GnRH. As ações sobre os tecidos alvos são mediadas por diferentes receptores (Levin et al, 2012).

As gonadotrofinas atuam nas mulheres de maneira complexa, conforme elencado no Quadro 1, abaixo.

Quadro 1 – Principais efeitos das gonadotrofinas sobre o ovário.

HORMÔNIO	AÇÃO
FSH	<ul style="list-style-type: none"> · Estimula crescimento e maturação dos folículos ovarianos · Induz expressão de receptores de LH nas células da teca e da granulosa · Estimula produção de estradiol
LH	<ul style="list-style-type: none"> · Regula síntese e secreção de progesterona pelo corpo lúteo · Estimula ovulação

Há diferentes reguladores da cascata hormonal. Os hormônios seguem a regra pela qual a resposta a um sinal é enviada ao emissor do sinal, caracterizando mecanismo de retroalimentação (feedback). Na retroalimentação negativa, o emissor final, hipotálamo, por exemplo, reage à resposta, aumento da concentração de progesterona, com redução na cadeia de sinais, iniciados por ele, com a interrupção na emissão de GnRH, de forma que a secreção de progesterona diminui. Já no caso da retroalimentação positiva, a resposta reforça o sinal que, por sua vez, aumenta a resposta (Silbernagl, 2012).

A influência dos hormônios ovarianos na secreção de GnRH é indireta. Algumas células nervosas que formam sinapse com os neurônios secretores de GnRH e células vizinhas contêm receptores de estrogênio e progesterona. Esses hormônios estimulam neurônios secretores de GnRH via glutamato e noradrenalina e os inibem via Ácido-Gama-aminobutírico (GABA) e opioides (Rang et al, 2012).

Normalmente hormônios esteroides gonadais - androgênicos, estrogênicos e progesterona -exercem inibição por retroalimentação negativa na hipófise e hipotálamo, com predomínio dos efeitos sobre o hipotálamo (Figura 1). As inibinas, família de hormônios polipeptídicos produzidos pelas gônadas em resposta ao estímulo das gonadotrofinas (LH e FSH) e a fatores de crescimento

locais, atuam diretamente sobre a hipófise, inibindo a secreção de FSH, sem afetar a de LH (Brunton et al, 2010).

Retroalimentação dos esteroides gonadais depende de suas concentrações plasmáticas de acordo com o gênero e com o momento de sua liberação na circulação, dependendo da fase do ciclo menstrual. Nas mulheres, por exemplo, baixos níveis de estrógeno e de progesterona podem inibir a produção de hormônios hipofisários, enquanto níveis elevados e duradouros de estradiol atimulam a secreção aguda do LH (Parker et al, 2012).

Muitos fármacos, incluindo aqueles usados para prevenir ou assistir a concepção, influenciam nos mecanismos de retroalimentação negativa hipofisários e hipotalâmicos (RANG et al, 2012).

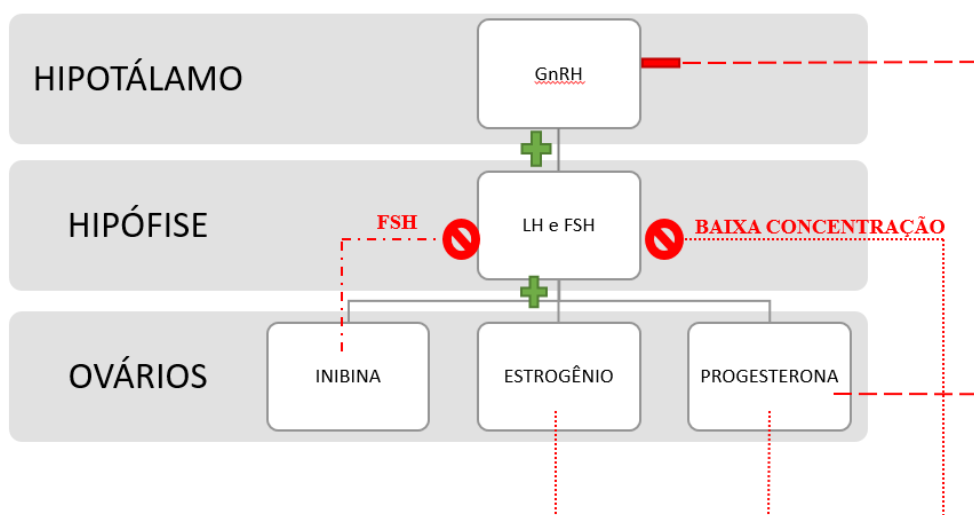


Figura 1 - Representação da modulação que ocorre por meio de retroalimentação entre hormônios hipotalâmicos, hipofisários e esteroides.

c. CONTROLE NEUROENDÓCRINO E O CICLO MENSTRUAL

O ciclo menstrual é controlado pelo eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Através da secreção periódica dos hormônios estrogênicos e progesterona, as funções sexuais femininas são reguladas (Brunton et al, 2010).

A duração de cada ciclo varia entre 21 e 35 dias. O ciclo é dividido em duas fases, separadas pela ovulação. A primeira fase do ciclo, fase proliferativa no útero e folicular no ovário, pode durar de sete a 21 dias. Enquanto a segunda metade, a fase secretora para o útero e fase lútea para o ovário, dura em média 14 dias (Parker et al, 2012).

Uma vez por mês, um ou mais oócitos amadurecem e o óvulo liberado estará apto para fecundação pelo espermatozoide e nidação no endométrio. Quando não ocorre nidação, a parede do endométrio descama e a eliminação deste tecido ricamente vascularizado ocorre pelo canal vaginal: menstruação. O ciclo menstrual, por definição, inicia com a menstruação, que perdura por 3 a 6 dias (Parker et al, 2012).

Na fase inicial do ciclo, denominada fase proliferativa, a mucosa uterina está em crescimento, preparando-se para o recebimento do óvulo fecundado. Os surtos de secreção de GnRH pelo hipotálamo, promovem a liberação de LH e, em menor quantidade, de FSH. (Levin et al, 2012).

A fase folicular é caracterizada pela formação do folículo pelo LH, FSH e estrogênio. O FSH inicia o processo que vai culminar na ovulação no ovário e estimula a secreção de estrogênio.

No útero, o aumento no nível de estrogênio estimula a reconstrução do endométrio, estimulando sua proliferação e diferenciação. Ocorre crescimento do músculo uterino (miométrio), aumento do tecido glandular na mucosa uterina (endométrio), alteração do suprimento vascular e o aumento do conteúdo de glicogênio (Silbernagel et al, 2012).

Os efeitos do estrogênio sobre o eixo hipotálamo hipófise na fase proliferativa são inibitórios e fazem declinar a quantidade de LH e FSH liberados pela hipófise. No final dessa fase há a diminuição do FSH sérico (Silbernagel et al, 2012).

Na metade do ciclo, o nível de estradiol sérico ultrapassa um limiar durante cerca de 36 horas. Essa elevação persistente do estrogênio não inibe a liberação de gonadotropinas, mas exerce um breve efeito de retroalimentação positiva sobre a hipófise, de modo a desencadear o surto pré-ovulatório de LH e FSH. O surto de LH culmina na ovulação, ou seja, liberação do oócito pelo ovário através da ruptura do folículo. O folículo rompido se transforma no corpo lúteo,

uma glândula endócrina temporária, que produz grandes quantidades de progesterona sob a influência do LH durante a segunda metade do ciclo (Levin et al, 2012).

Na fase folicular há produção de grandes quantidades de progesterona sob influência do LH no ovário e a elevação da progesterona limita o efeito proliferativo sobre o endométrio, estimulando a diferenciação do endométrio preparado pelo estrógeno, levando a fase secretora. O endométrio proliferativo se transforma em secretor e a progesterona torna o endométrio suscetível à implantação do óvulo fertilizado. A progesterona também exerce retroalimentação negativa no hipotálamo e na hipófise, diminuindo a liberação de LH (Levin et al, 2012).

Na ausência da gestação, o nível de progesterona cai, ocorrendo a menstruação e o estímulo gerador de pulsos retorna ao padrão de disparos característico da fase inicial do ciclo e todo o sistema se reinicializa (Rang et al, 2012).

d. HORMÔNIOS ESTEROIDES

Loewe e Lange descobriram, em 1926, que a concentração de hormônio sexual feminino na urina das mulheres variava ao longo do ciclo menstrual. Desde então, o uso terapêutico dos estrogênios e dos progestogênios reflete, em grande parte, a extensão de suas atividades fisiológicas. Hoje, esses agentes são mais comumente utilizados no tratamento de reposição hormonal da menopausa e na contracepção (Parker et al, 2012).

Como mencionado acima, estrogênios e progestógenos são hormônios endógenos responsáveis pelo preparo do aparelho reprodutor para fertilização e implantação do óvulo, também exercendo importantes ações no metabolismo dos minerais, carboidratos, proteínas e lipídeos. Atuam sobre receptores específicos bem caracterizados para cada hormônio, e há evidências de que os receptores medeiam ações biológicas em ambos os estados, ativado (ligado a hormônios esteroides) ou desativado (sem ligante) (Silbernagel et al, 2012).

As camadas celulares do útero, as tubas uterinas, a cérvix e a vagina exibem um conjunto característico de respostas ao estrogênio e às progestinas

após estímulo. Na tuba uterina, estrogênios estimulam a proliferação e diferenciação celular, enquanto progesterona inibe esses processos. Os estrogênios aumentam quantidade e teor de água do muco cervical, de modo a facilitar a penetração dos espermatozoides na cérvix, ao passo que a progesterona geralmente tem efeitos opostos (Brunton et al, 2010).

O estado do endométrio é regulado por estrogênios e progestinas, a eficácia de alguns contraceptivos pode dever-se em parte à produção de uma superfície endometrial não receptiva à implantação, como também a modulação da secreção de gonadotrofinas por estímulos de retroalimentação (Levin et al, 2012).

i. ESTROGÊNIOS

São hormônios esteroides contendo 18 átomos de carbono, sintetizados pelo ovário e pela placenta e, em pequenas quantidades, pelo córtex da suprarrenal a partir do colesterol. Seus precursores imediatos são: androstenediona ou testosterona e o produto final: estradiol, estrona e estriol. Desses estrogênios naturais, o mais potente, em seres humanos, é o estradiol, seguido de estrona e estriol. Todos os compostos contêm um anel fenílico A com uma hidroxila no carbono 3 e uma β -OH ou cetona na posição 17 do anel D (Figura 2). Diversos compostos esteroides e não esteroides possuem atividade estrogênica. Os compostos não esteroides com atividade estrogênica ocorrem em plantas e fungos (Brunton et al, 2010).

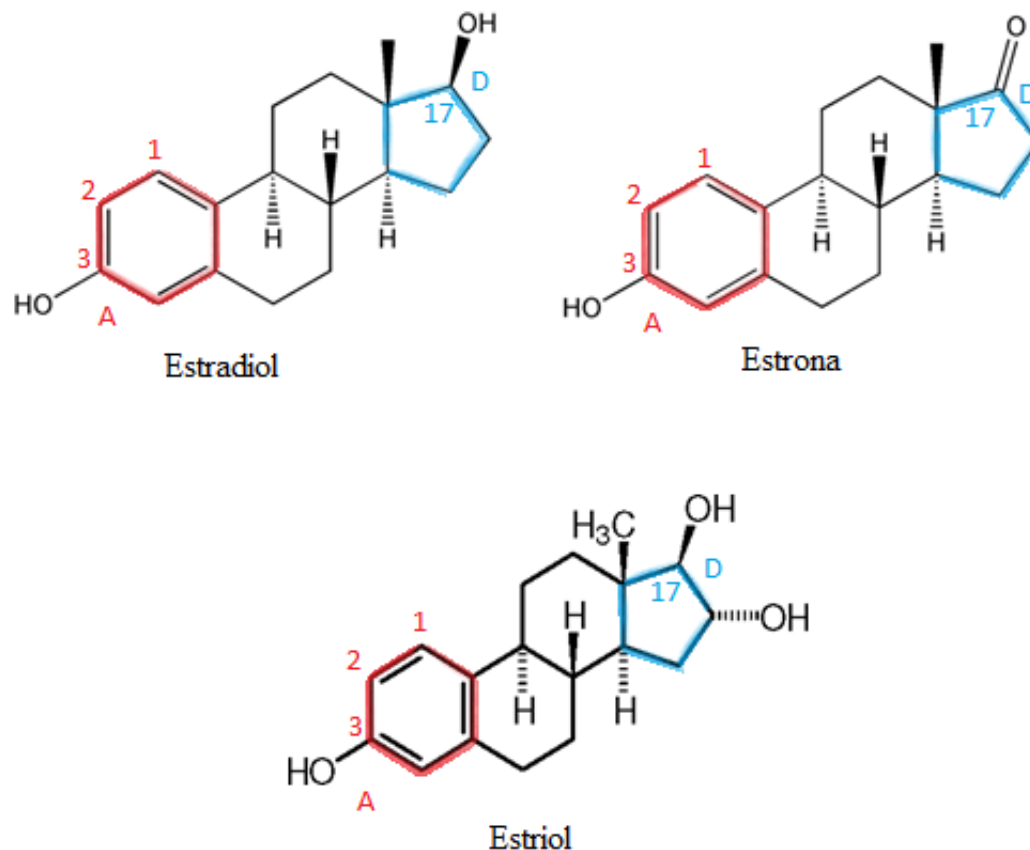


Figura 2 – Estruturas dos hormônios estrogênicos endócrinos: Estradiol, estrona e estriol. Assinalado em vermelho o anel fenílico e numeração e em azul o outro anel D.

Enzimas necessárias para a síntese dos estrogênicos estão localizadas no retículo endoplasmático e nas mitocôndrias das células da granulosa do ovário, das células testiculares de Sertoli e Leydig, no estroma adiposo, na placenta, nos blastocistos antes da implantação, nos ossos, em várias regiões do cérebro e muitos outros tecidos. Os ovários são a principal fonte de estrogênio circulante na mulher na pré-menopausa, sendo o estradiol o principal produto secretado (Levn et al, 2012).

Ovários e outros tecidos expressam enzima responsável pela aromatização do anel fenílico, levando a formação de estrona a partir da andostrona, favorecendo a produção de estradiol a partir da estrona pela ação da enzima dehidrogenase, como indicado abaixo na Figura 3. As gonadotrofinas aumentam a atividade da aromatase e da enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol, bem como facilitam o transporte o colesterol, precursor de todos os esteroides, para dentro da célula. Já no fígado, há outra forma desta enzima que

favorece a oxidação do estradiol circulante em estrona, sendo os dois esteroides convertidos em estriol. Esses três estrogênios são excretados na urina juntamente com seus conjugados glicuronídeos e sulfatos (Rang et al, 2012).

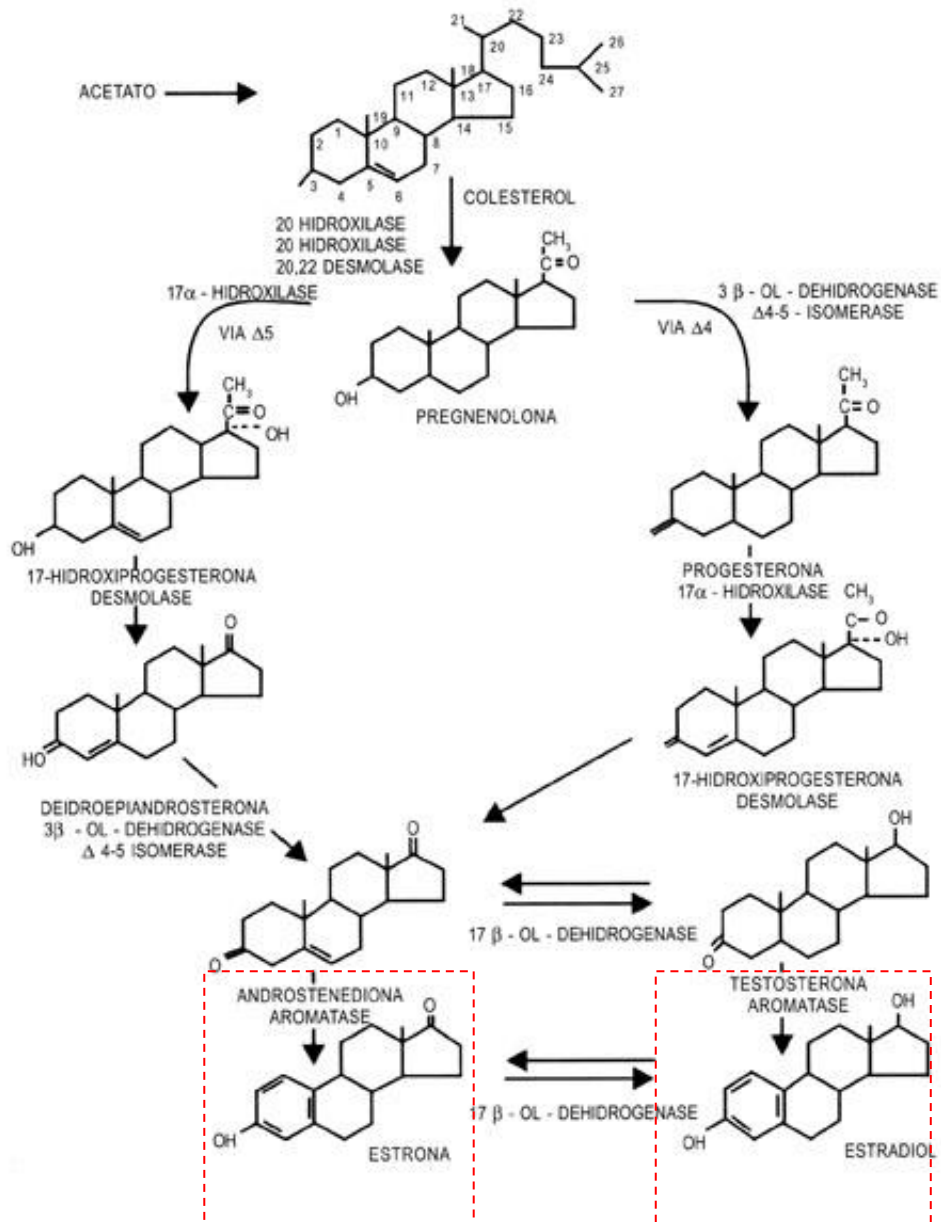


Figura 3 – Síntese de estrogênios a partir do colesterol. Assinaladas estruturas da estrona e estradiol, convertidas em estriol no fígado e ovário, respectivamente.

Os estrogênios são responsáveis pelas alterações puberais das meninas e pelas características sexuais secundárias. Promovem crescimento e desenvolvimento da vagina, do útero e das tubas uterinas, além de contribuírem para o aumento das mamas. Também apresentam várias ações metabólicas e anabólicas. Sobre massa óssea, apresentam efeito positivo, regulando os osteoblastos e aumentando a síntese de colágeno tipo 1, diminuindo o número e a

atividade dos osteoclastos. Sobre o perfil de lipoproteínas plasmáticas, apresentam efeitos globais favoráveis, pois apesar de elevarem discretamente os triglicérides séricos, reduzem modestamente os níveis de colesterol total, de LDL e elevam HDL. Estrogênios também alteram a composição da bile, aumentando a secreção de colesterol e reduzindo a secreção de ácido biliar (Brunton et al, 2010).

Os efeitos dos estrógenos exógenos dependem do estágio de maturidade sexual quando de sua administração. Uso exógeno em adultos está associado a aumento de 2 a 3 vezes do risco de doença da vesícula biliar. Administração prolongada de estrogênio também promove vasodilatação, como consequência de redução da renina plasmática, da enzima conversora de angiotensinogênio e da endotelina-I. Estrogênios também alteram vias metabólicas que afetam a cascata de coagulação, interferindo sobre sua produção hepática, aumentando os fatores de coagulação II, VII, IX, X e XII, e reduzindo fatores anticoagulantes endógenos como proteína C, proteína S e antitrombina III. Estrogênios aumentam tanto as vias da coagulação quanto a via fibrinolítica, podendo o desequilíbrio dessas vias causar efeitos adversos tromboembólicos (Levin et al, 2012)

Há vários estrogênios disponíveis para administração oral, parenteral e transdermica. Essas preparações incluem estrógenos naturais, como estradiol e estriol, por exemplo, e sintéticos, como mestranol, etinilestradiol, dietilestilbestrol. O Etinilestradiol é o principal estradiol sintético utilizado em anticoncepcionais orais atualmente (Brunton et al, 2010).

O componente estrógeno do anticoncepcional contribui para supressão do estímulo de secreção do LH, aumentando a potência de ação das progestinas por induzir o aumento de seus receptores e promove a estabilidade do endométrio, diminuindo os sangramentos entre as menstruações (FDA, 2012).

Dada a natureza lipofílica dos estrogênios, a absorção é geralmente boa. Após absorção, estrógenos naturais são rapidamente metabolizados pelo fígado. No entanto, estrógenos sintéticos são degradados mais lentamente. A etila na posição C17 geralmente aumenta a potência oral, inibindo o metabolismo hepático de primeira passagem. Sendo assim, o 17α -etinilestradiol é o análogo do estradiol mais amplamente utilizado em contraceptivos orais por apresentar tal substituinte, como demonstrado na Figura 4 (Levin et al, 2012)

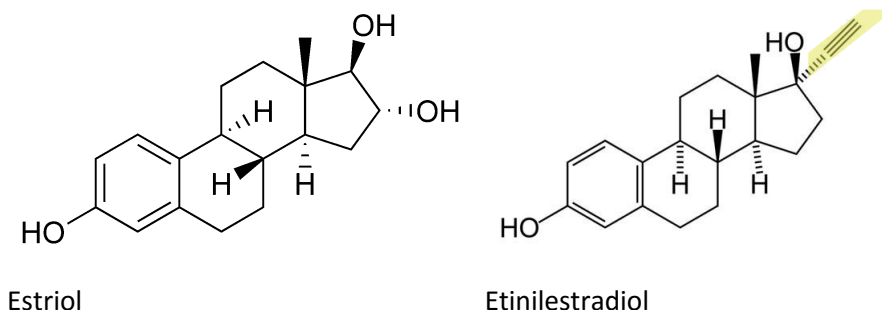


Figura 4: Estruturas dos estrógenos estriol, natural, e etinilestradiol, sintético, amplamente utilizado para tratamentos em comprimidos de absorção oral, graças a sua estrutura com substituinte etila em C17, que reduz o metabolismo de primeira passagem.

Estrogênios sofrem recirculação êntero-hepática. Após conjugação a sulfato e gliconato no fígado, são secretados no intestino onde sofrem hidrólise por enzimas bacterianas, tornando a sua estrutura lipofílica, sendo reabsorvidos. Tal recirculação ocorre em graus variados e representa o principal problema para interações farmacológicas, visto que o uso de antibióticos de amplo espectro altera a microbiota intestinal e, por conseguinte, pode tornar os anticoncepcionais orais ineficientes (Brunton et al, 2010).

As vias de administração de estrógenos são variadas. Tanto naturais como sintéticos, são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal. Ésteres de estradiol aquosos ou em bases oleosas são administrados por via endovenosa ou intramuscular. Também há preparações disponíveis para uso tópico vaginal ou para aplicação na pele. Formas farmacêuticas dérmicas são eficazes localmente, mas podem ter também efeitos sistêmicos devido a significativa absorção. A administração de estradiol por meio de adesivos transdérmicos, uma ou duas vezes por semana, proporciona liberação lenta e contínua do hormônio, bem como distribuição sistêmica e níveis sanguíneos mais constantes que a administração oral. Essa via não produz os elevados níveis do fármaco que são observados na circulação portal após a administração oral, e, por conseguinte, minimiza efeitos hepáticos dos estrogênios, como alteração do perfil lipídico e síntese de proteínas hepáticas (Levin et al, 2012).

Estrogênios orais aumentam o risco de doença tromboembólica em mulheres saudáveis e naquelas com doença cardiovascular pré-existente. O aumento no risco absoluto é pequeno, mas significativo. Também podem causar enxaqueca grave e reativar ou exacerbar a endometriose. Por outro lado, produzem perfil favorável de lipoproteínas, promovem vasodilatação, inibem a resposta à lesão vascular e reduzem aterosclerose (Brunton et al, 2010).

Na atualidade, os contraceptivos contêm quantidades muito menores de estrogênios e de progestinas, o que reduziu de modo significativo os riscos associados a seu uso. Porém, ainda existe a preocupação com o uso de estrogênio devido ao câncer, à doença tromboembólica e à doença da vesícula biliar (Brunton et al, 2010).

Os dois principais usos dos estrogênios são como contraceptivos orais em combinação com progestágenos e reposição hormonal na menopausa. A maior parte dos contraceptivos orais em combinação em uso atual emprega 20 a 50 micrograma (mcg) de etinilestradiol por dia (Rang et al, 2012).

ii. PROGESTINAS

Progestinas ou progestágenos são compostos com atividades biológicas similares as da progesterona, hormônio esteroide secretado pelo ovário (corpo lúteo) na fase secretora do ciclo menstrual e pela placenta durante a gravidez. Os progestágenos agem, como outros hormônios esteroideais, em receptores nucleares, sendo a densidade desses receptores controlada pelos estrógenos (Levin et al, 2012).

A progesterona, além de suas ações no ciclo menstrual e manutenção da gestação, de maneira similar aos estrógenos, também possui efeitos metabólicos.

Os níveis de insulina basal e pós-prandial se mostram aumentados e a administração prolongada de progestinas mais potentes pode diminuir a tolerância à glicose. Elevação do valor de LDL e pouco ou nenhum efeito sobre a redução dos níveis séricos de HDL (Rang et al, 2012).

A progesterona também pode reduzir os efeitos da aldosterona sobre o túbulo renal, tendo ação antagonista, contrapõe-se ao efeito antidiurético do estrogênio (Brunton et al, 2010)

Na circulação, progesterona se liga à albumina e globulina ligadora de corticoide (CBG), porém não à globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). A ligação dos compostos sintéticos às proteínas plasmáticas excede os 90% (Levin et al, 2012)

A meia-vida de progesterona é de cerca de cinco minutos. O hormônio é transformado primariamente no fígado em metabólitos hidroxilados bem como em seus sulfatos e conjugados glicuronídeos, sendo eliminados pela urina (Brunton et al, 2010).

A progesterona diminui a frequência da liberação de GnRH pelo hipotálamo, reduzindo deste modo a frequência dos pulsos de gonadotrofina plasmática.

Progestinas, por sua vez, geralmente compõem os contraceptivos e previnem ovulação por suprimir a secreção de LH, além de promover formação de muco cervical mais viscoso, dificultando o transporte do espermatozóide até as trompas uterinas, onde geralmente ocorre a fecundação. Também alteram características do endométrio, desfavorecendo a nidação do óvulo fecundado (Parker et al, 2012).

Apenas os progestágenos exógenos são capazes de inibir a secreção de GnRH em doses que não têm ações hormonais acentuadas nos tecidos periféricos. As progestinas sintéticas possuem meia-vida mais longa – cerca de 7 horas para a noretindrona, 16 horas para o norgestrel e 24 horas para a medroxiprogesterona. Metabolismo é primariamente hepático com posterior eliminação pela urina sob a forma de conjugados e vários metabólitos polares (Brunton et al, 2010).

Uma vez que a progesterona também se liga a outros receptores esteroides, desencadeando efeitos agonista ou antagonistas, seus derivados, além de atividade progestágena, apresentam outras propriedades, como indicado na Tabela 2. Ação androgênica: redução da acne, hirsutismo e piora do perfil lipídico; antiestrogênica: regulação negativa sobre os receptores de estrogênio; e antiminerlocorticoide: redução da retenção hídrica e salina (Levin et al, 2012).

Tabela 2 - Resumo dos progestágenos disponíveis no mercado. Indicativo do grau de ação de cada progestina em relação a sua afinidade e ligação com receptores de outros hormônios esteroides.

Progestina \ Ação	Progestogénica	Antigonadotrópica	Estrogénica	Antiestrogénica	Androgénica	Antiandrogénica	Glicocorticoide	Antiminerlocorticoide
Progesterona	+	+	-	+	-	±	+	+
Diidrogesterona	+	-	-	+	-	±	-	±
Medrogestona	+	+	-	+	-	±	-	-
Acetato de Clormadinona	+	+	-	+	-	+	+	-
Acetato de Ciproterona	+	+	-	+	-	++	+	-
Acetato de Megestrol	+	+	-	+	±	+	+	-
AMP*	+	+	-	+	±	-	+	-
Acetato de Nomegestrol	+	+	-	+	-	±	-	-
Promegestona	+	+	-	+	-	-	-	-
Trimegestona	+	+	-	+	-	±	-	±
Drospirenona	+	+	-	+	-	+	-	+
Noretisterona	+	+	+	+	+	-	-	-
Linestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
Noretinodrel	±	+	+	±	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	-	+	+	-	-	-
Norgestimata	+	+	-	+	+	-	-	-
3-Ceto-desogestrel	+	+	-	+	+	-	-	-
Gestodeno	+	+	-	+	+	-	+	+
Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

*AMP: Acetato de Medroxiprogesterona; (+)Forte; (±) Moderada; (-)Fraca. Fonte: Vigo et al, 2011.

As progestinas são classificadas de acordo com a molécula da qual são derivadas e quando foram primeiramente sintetizadas. Podendo ser derivadas do próprio hormônio progesterona, da testosterona ou de outras moléculas, como espironolactona. Na Figura 5 está demonstrado as três principais estruturas esteroides das quais são derivados os progestágenos comercializados atualmente. De acordo com o ano de síntese e inserção no mercado, são classificadas como progestinas de primeira, segunda, terceira e quarta geração (Levin et al, 2012).

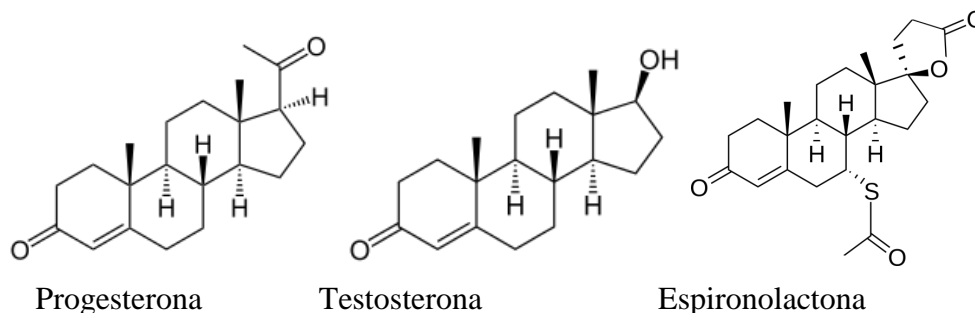


Figura 5: As três estruturas principais das quais são derivadas os progestágenos: progesterona, testosterona e espironolactona.

A primeira geração é composta por derivados tanto da molécula progesterona quanto da testosterona. Objetivo principal é mimetizar o efeito antigonadotrópico da progesterona natural - inibição da síntese de hormônios esteroides sexuais pelas gônadas. A progesterona é praticamente inativa pela via oral, tem biodisponibilidade em torno de 10%, após a absorção tem metabolismo hepático quase completo. Derivadas da progesterona, semelhantes a ela ou ao seu metabólito, 17α -hidroxiprogesterona, apresentam atividade progestacional seletiva. Denominadas 17α -OH progesterona ou 19-Norprogesterona, tem como representantes acetato de medroxiprogesterona (AMP), acetato de megestrol, acetato de ciproterona. A medroxiprogesterona é utilizada como contraceptivo injetável (Brunton et al, 2010).

Derivadas da testosterona de primeira geração são denominadas estranos, não possuem um grupo metila no carbono 19, 19-nortestosterona, e são representadas pela noretisterona (NET), noretindrona, acetato de noretindrona (NETA), noretinodrel, linestrenol e etinodio. As três últimas são convertidas em nortisterona na circulação. Um substituinte etinila em C17 nestes derivados da testosterona reduz o metabolismo hepático e gera análogos oralmente ativos, como a noretindrona. Tais compostos apresentam graus variados de atividade androgênica, bem como, em menor grau, de atividade estrogênica e antiestrogênica. As progestinas derivadas da testosterona são consideradas as mais potentes (Vigo et al, 2011).

Substituição da metila por etila no grupamento C13 da noretindrona gerou os gonanos, progestágenos de segunda geração, representadas pelo norgestrel e levonorgestrel. São progestinas mais potente do que o composto

original, com menor atividade androgênica e maior atividade progestênica. O levonorgestrel é a forma ativa do norgestrel e é o progestágeno mais utilizado entre os ACO (Vigo et al, 2010).

A partir do levonorgestrel originaram-se as progestinas de terceira geração: norgestimato, desogestrel e gestodeno, apresentam muito pouca atividade androgênica em doses terapêuticas (Brunton et al, 2010).

Ainda há uma quarta geração de progestinas, que foram sintetizadas objetivando encontrar o progestágeno ideal: análogo da progesterona sem os efeitos androgênicos indesejáveis como acne, retenção hídrica e aumento do HDL (Krattenmacher, 2000).

A quarta geração é composta por dienogest, nestorone, acetato de nomegestrol, trimegestone e drospirenona. Esta última, difere das demais progestinas por ter estrutura derivada da espironolactona e por isso, apresentar elevada atividade antimineralocorticoide. Tais compostos não tem efeito androgênico (Vigo et al, 2011).

Enquanto entre os estrógenos disponibilizados no mercado, etinilestradiol esteja presente na maioria dos conjugados hormonais, existe uma variedade grande de progestinas disponíveis com diferentes características relacionadas à afinidade de cada uma por receptores de outros hormônios esteroides e farmacocinética diferenciada (Parker et al, 2012).

O hormônio natural, progesterona cristalina, é pobremente absorvida pela via oral. Micronizada, quebrada em partículas menores, apresenta maior absorção. Mesmo assim, tem baixa biodisponibilidade, cerca de 10%, pelo intenso metabolismo de primeira passagem. Utilizada principalmente na terapia hormonal por proteger o endométrio e causar menor sangramento, sem grande impacto no perfil lipídico (Vigo et al, 2011).

A diidrogesterona é um esteroide sintético não-androgênico com estrutura química relacionada à progesterona. Possui maior biodisponibilidade oral, permitindo o uso de doses 10 a 20 vezes menores. Apresenta alta seletividade pelo receptor de progesterona, sem afinidade pelos receptores androgênicos, estrogênicos ou dos glicocorticoides. Apresenta nenhum ou fraco efeito sobre a ovulação (Brunton et al, 2012).

Noretindrona e noretisterona (NET), derivadas da 19 – nortestosterona de primeira geração, apresentam biodisponibilidade entre 47 a 73 %, sofrendo metabolismo de primeira passagem. Seus metabólitos, ao sofrerem aromatização, podem dar origem ao etinilestradiol, a uma taxa de conversão de 0,7 a 1. A NET é utilizada na maioria dos contraceptivos hormonais contendo apenas progestinas (Vigo et al, 2011).

Levonorgestrel (LNG), derivado da 19-nortestosterona de segunda geração, é uma das progestinas de maior potencial androgênico. Há melhora dos sinais androgênicos uma vez que, na maioria dos contraceptivos, é administrada junto ao etinilestradiol que desloca a fração de testosterona livre, diminuindo sua concentração na circulação. É a progestina que compõe os contraceptivos disponibilizados pelo sistema público de saúde na cidade de Porto Alegre e apresenta a maior taxa de venda entre os contraceptivos hormonais em farmácia comercial de médio porte. Apresenta excelente biodisponibilidade oral, também sendo utilizado em contracepção de emergência, em doses mais elevadas – dois comprimidos de 0,75 mg cada ou um comprimido de 1,5 mg - agindo por meio da supressão da ovulação. Disponível na forma de implante contraceptivo subdérmico, também em dispositivos intra-uterinos (Levin et al, 2012).

Desogestrel, gestodeno e norgestimato, denominadas progestinas de terceira geração, foram sintetizadas com o propósito de diminuir os efeitos androgênicos das progestinas anteriores. O gestodeno é o progestágeno com maior potencial antigonadotrófico e é o com maior diversidade de preparações comercializadas atualmente no mercado. Etonogestrel é um metabólito biologicamente ativo do desogestrel. Essa é a progestina contida no implante contraceptivo e também no anel vaginal, estando nesta última apresentação associado ao etinilestradiol. Apresenta perfil androgênico mais favorável que o LNG. Norelgestromin é um metabólito biologicamente ativo do norgestimato, presente na anticoncepção transdérmica (Vigo et al, 2011).

Dienogest é estruturalmente relacionado à noretisterona, derivada da testosterona, porém, com efeito antiandrogênico. Apresenta alta biodisponibilidade, meia vida curta e cerca de 40% do efeito antiandrogênico do acetato de ciproterona (CPA), sendo esta considerada a progestina mais antiandrogênica. Em combinação com etinilestradiol em contraceptivos orais,

apresenta um bom controle do sangramento e melhora de sinais e sintomas androgênicos (Vigo et al, 2011).

Acetato de medroxiprogesterona, AMP, é derivado da 17α -oh-progesterona, possui farmacocinética pouco conhecida e apresenta meia vida de aproximadamente 24 horas. Na circulação, o AMP liga-se inespecificamente à albumina e passa por intensa metabolização. Apresenta leve ação androgênica e, quando em altas doses, tem atividade glicocorticoide, levando à modulação da imunidade do epitélio vaginal. Usado como contraceptivo injetável trimestral (150mg), tem como efeitos adversos o ganho de peso, mudança de humor, cefaleia e irregularidade menstrual (tendência a oligomenorreia). Por levar à diminuição importante nos níveis de estradiol, existe associação entre o uso de AMP de depósito e diminuição da densidade mineral óssea (Levin et al, 2012).

O acetato de ciproterona é a progestina com maior potencial antiandrogênico, por ligação a receptores de testosterona e diidrotestosterona, inibindo sua atividade, inibição da atividade da 5α -redutase, diminuindo a conversão de testosterona em diidrotestosterona e aumento da depuração de testosterona. Possui ação antigonadotrófica, reduzindo a secreção de LH e, conseqüentemente, a secreção ovariana de androgênios. Diversos estudos comprovam sua eficácia no tratamento do hirsutismo e da acne, independentemente de estar ou não associada a estrógenos. Apresenta biodisponibilidade de aproximadamente 100% (Vigo et al, 2011).

Acetato de clormadinona apresenta potência cerca 30% maior que a progesterona, leve efeito glicocorticoide, efeito antiestrogênico e antiandrogênico por competir com a testosterona e diidrotestosterona na ligação ao receptor de androgênio, além de inibir a 5α -redutase, e possui excelente efeito antigonadotrófico. É utilizado isoladamente como contraceptivo em pacientes de alto risco cardiovascular ou em combinação com o etinilestradiol (Brunton et al, 2010).

Drospirenona, progestágeno de quarta geração, é análogo da espirenolactona e será discutida em maior detalhe adiante.

Derivados da norprogesterona têm grande afinidade com o receptor de progesterona. Incluem substâncias acetiladas (acetato de nomegestrol) e não acetiladas (trimegestona, demegestona, promegestona e nesterone). Acetato de

Nomegestrol, desenhado para se ligar especificamente ao receptor de progesterona e ter baixa afinidade com os outros receptores de esteroides, apresenta alta absorção via oral. Tem efeito antiestrogênico no endométrio e efeito antiandrogênico parcial (cerca de 20 vezes menor do que o acetato de ciproterona). Parece não alterar o peso corporal, níveis glicêmicos e perfil lipídico. Nestorona é um dos progestógenos mais potentes quanto às atividades progestacional e antiovatória. É dez vezes mais potente que o levonorgestrel. Não sendo ativo pela via oral, é utilizado pela via vaginal ou transdérmica. Não apresenta efeito androgênico ou antiandrogênico (Vigo et al, 2011).

e. DROSPIRENONA (DRSP)

Drospirenona é uma molécula de quarta geração, derivada da espironolactona, demonstrado na Figura 7.

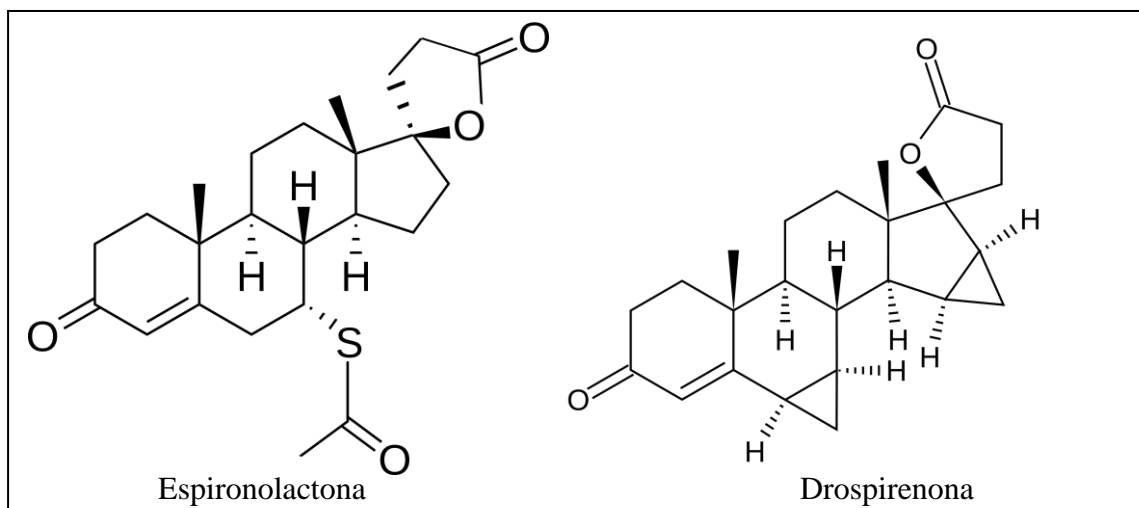


Figura 7 - Estrutura química espironolactona, antagonista da aldosterona, e drospirenona, progestina de quarta geração.

Apesar disso tem perfil farmacológico mais próximo a progesterona, quando comparada a demais progestinas análogas ao hormônio natural, em relação a ação antimineralocorticoide e antiandrogênica, como mostra a Tabela 3. A ligação relativa da drospirenona em receptores de hormônios esteroides clássicos demonstrou afinidade relativa de 19% com o receptor progestágeno em relação a progesterona e de 500% com o receptor mineralocorticoide em relação a aldosterona. Apresentou pouquíssima afinidade pelo receptor glicocorticoide e estrógeno. Não apresentando nenhuma atividade glicocorticoide ou antiglicocorticoide, diferente da progesterona. Forte efeito antigonadotrópico, reduzindo significativamente os níveis de LH quando comparada à fase anterior ao tratamento (Krattenmacher, 2000).

Seus efeitos antiandrogênicos resultam da redução da produção ovariana e adrenal de testosterona e seus derivados e do bloqueio a receptores androgênicos. Apresenta 30% do efeito antiandrogênico da ciproterona (Vigo et al, 2011).

Tabela 3- Perfil farmacológico da drospirenona e outras progestinas em modelo animal.

Atividade Farmacológica

	Progesto gênica	Androgê nica	Antiandr ogênica	Antimine ralocorti coide	Glicocort icoide
<i>Progesterona</i>	+	-	(+)	+	-
<i>Drospirenona</i>	+	-	+	+	-
<i>Acetato de ciproterona</i>	+	-	+	-	(+)
<i>Desogestrel</i>	+	(+)	-	-	-
<i>Dienogest</i>	+	-	+	-	-
<i>Gestodeno</i>	+	(+)	-	(+)	-
<i>Levonorgestrel</i>	+	(+)	-	-	-
<i>Norgestimato</i>	+	(+)	-	-	-

(+): não há atividade em dosagens terapêuticas. + Possui ação. - Não possui ação. Fonte: Kratenmacher, 2000.

Por sua atividade antimineralocorticoide, sua utilização leva a aumento da excreção urinária de sódio, além do aumento dos níveis de renina e aldosterona, não alterando, com isso, os níveis de pressão arterial. Drospirenona é mais efetiva que espironolactona em aumentar a excreção de Na⁺ pela troca com K⁺, havendo retenção de potássio, e apresenta ser um antimineralocorticoide com a administração contínua. Rótulos de ACO contendo drospirenona devem alertar sobre o risco potencial de hipercalemia. Também aumenta a atividade de renina plasmática e a quantidade de aldosterona plasmática e urinária (Vigo et al, 2011).

Tem rápida e completa absorção, com picos de concentração plasmática ocorrendo em uma e duas horas após administração. A concentração máxima na circulação é em torno de 60 e 87 ng/mL e mínima de 20 a 25 ng/mL. Biodisponibilidade em torno de 76% a 66%. Possui farmacocinética linear em dosagens de até 10 mg. O steady-state é alcançado após sete dias de administração diária. Tem decaimento do nível plasmático em duas fases. Após a administração oral, a meia-vida é de duas horas na fase de distribuição e de 25 a 33 horas na fase

de eliminação do que havia sido distribuído. Aproximadamente 95% a 97% do progestágeno é ligado a proteínas circulantes, principalmente albumina (Krattenmacher, 2000).

É extensivamente metabolizada, possuindo dois metabólitos circulantes principais: a forma ácida, gerada a partir da abertura do anel lactona e a conjugado ao sulfato. Os metabólitos são gerados de maneira independente no sistema de enzimas citocromo p450. A Excreção completa ocorre após dez dias (Krattenmacher, 2000).

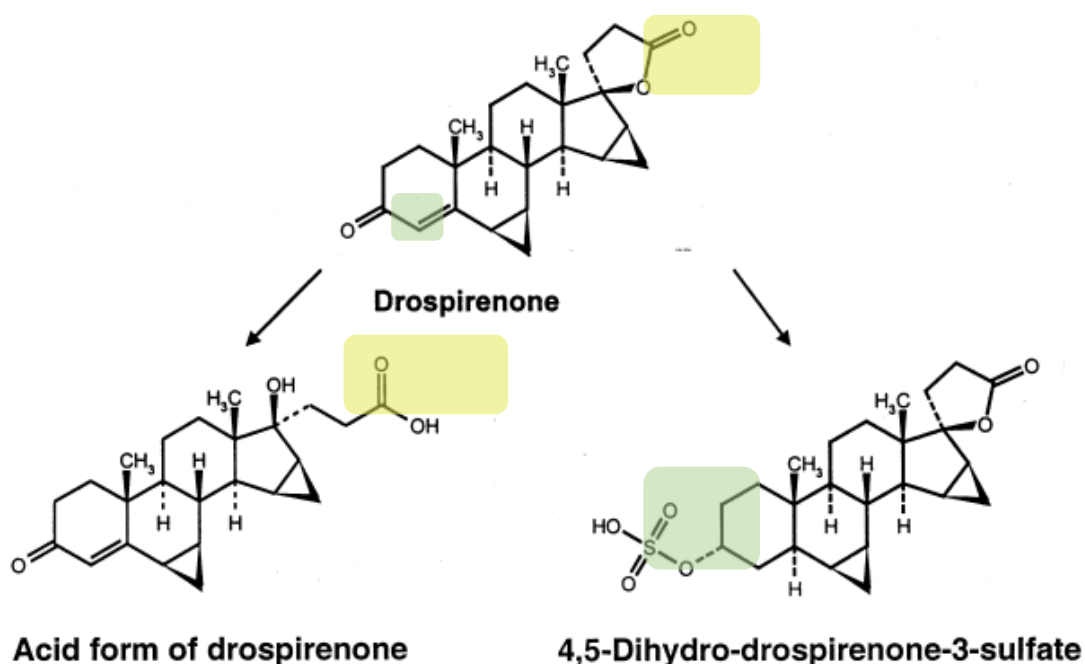


Figura 8- Demonstração dos dois principais metabólitos formados a partir do metabolismo da drospirenona. Formação do metabólito ácido, pela abertura do anel lactona, assinalado em amarelo. Formação do metabólito conjugado ao grupo sulfato, assinalado em verde. Fonte: Krattenmacher, 2000.

Nos primeiros três meses de uso, há leve diminuição de peso em comparação ao uso de placebo. Observa-se melhora de sintomas clínicos androgênicos e aumento dos triglicerídeos (Krattenmacher, 2000).

A drospirenona é dose-dependente para supressão da função ovariana. A supressão da ovulação ocorre em tratamentos com 2 e 3 mg de drospirenona conjugadas a 30 mcg de etinilestradiol. A eliminação da ovulação ocorre após o 50º ciclo (Vigo et al, 2011).

Yasmin, aprovada nos EUA em maio de 2001, foi o primeiro contraceptivo contendo drospirenona aprovado no mercado norte-americano.

Subsequente a essa aprovação, Yaz, com uma menor dose do componente estrógeno e com regime de 24 dias, foi aprovado para contracepção em março de 2006. Indicações secundárias de Yaz como supressão de acne moderada e redução nos distúrbios pré-menstruais, foram aprovadas dentro de um ano após sua aprovação primária.

Estudo de um ano, aberto e multicêntrico anterior a inserção desse contraceptivo no mercado apresentou uma taxa de gravidez de 0,46, nenhum evento adverso sério, porém 71% das usuárias relataram algum tipo de efeito indesejado e 6% deixaram o estudo por conta destes (Krattenmacher, 2000).

Efeitos adversos causados pelo uso crônico ou raros não puderam ser analisados em tais estudos prévios, uma vez que o número de participantes foi limitado e a duração do estudo curta (Krattenmacher, 2000).

Hoje, apresenta mais de 20 apresentações no mercado como contraceptivo, entre elas yasmin, yaz, elani, iumi, lyllas e genéricos, com dosagens variando de 2 a 3 mg conjugadas ao estrógeno etinilestradiol, com 21 e 24 comprimidos. Existindo cartelas com complemento de sete e quatro comprimidos inertes, para melhorar adesão ao tratamento.

f. ANTICONCEPCIONAIS

Anticoncepção é uso de métodos e técnicas para impedir que a prática sexual resulte em gravidez. Existem métodos reversíveis, como comportamentais, de barreira, dispositivos intra-uterinos (DIU), hormonais e emergenciais, e métodos definitivos, como esterilização cirúrgica. (Varella, 2011)

É tarefa do médico desenvolver semiótica apropriada e avaliar se existem aspectos clínicos que tornem algum método contraceptivo não seguro à paciente. Deve apresentar os métodos possíveis à disposição, explicando-lhes suas características, modo de uso, riscos e benefícios, bem como eficácia. A opção pelo método contraceptivo pela paciente é o principal critério de escolha. Eficácia, uso correto, ausência de efeitos indesejáveis, estão diretamente relacionados com o grau de comprometimento do usuário com a eleição do método (Pinto, 2014).

Eficácia anticoncepcional é definida como a capacidade do método de proteger contra a gravidez não desejada. É avaliada pelo índice de Pearl (Poli, 2016), que é assim calculado:

$$\text{Índice de Peal} = \frac{n^{\circ} \text{ de falhas} \times 12 \text{ meses} \times 100 \text{ mulheres}}{n^{\circ} \text{ total de meses de exposição}}$$

Métodos comportamentais são aqueles em que há o ato sexual, mas não há deposição do esperma na vagina ou a abstenção do mesmo pelo período em que a mulher está fértil – método da tabelinha. Os métodos de barreira consistem em obstáculos mecânicos, utilizados pelo homem ou pela mulher, que impedem a ascensão do espermatozoide no trato genital feminino. Entre eles, estão as camisinhas feminina e masculina, espermicidas, diafragmas e dispositivo intrauterino (Varella, 2011).

O dispositivo intra-uterino (DIU) é colocado dentro do útero e pode ser inerte ou conter medicamento como cobre ou hormônios conjugados ou não, sendo constituído somente por progestinas. Não possuem contra-indicação para uso em mulheres com hipertensão arterial sistêmica, diabetes mérito, doença tromboembólica, cardiopatia isquêmica, cardiopatia valvular sem complicação, doenças hepáticas, obesidade e hiperlipidemias (Varella, 2011).

Entende-se como contraceptivo hormonal a utilização de fármacos classificados como hormônios em dose e modo adequados para impedir a ocorrência de gravidez, sem qualquer restrição às relações sexuais (Levin et al, 2012).

Pode ser desenvolvida de diversas formas:

- Oral: combinados monofásicos, bifásicos, trifásicos ou apenas com progestágenos;
- Injetável: combinados mensais constituídos apenas por progestágenos ou trimestral;
- Implantes;
- Pílulas vaginais;
- Anéis vaginais;
- Adesivos cutâneos com hormônios;

– DIU com progestágeno.

A maioria dos contraceptivos hormonais combina dois hormônios esteroides sexuais: progestina e estrogênio. Há também contraceptivos unicamente com hormônio progestágeno na sua composição (Brunton et al, 2010).

Múltiplas ações dos estrogênios e das progestinas exógenos sobre o eixo hipotálamico-hipofisário-gonadal garantem eficácia extraordinária destes agentes, interferindo no mecanismo de estimulação ovariana pelas gonadotrofinas, por interferência direta sobre os mecanismos de retroalimentação promovendo bloqueio gonadotrófico. Administração de estrógeno inibe a secreção de FSH, via retroalimentação negativa na adeno-hipófise, e, assim, suprime o desenvolvimento do ciclo ovariano. Progesterona, inibe a secreção de LH e, assim, previne a ovulação. Também estimula a produção de muco cervical espesso e viscoso, menos suscetível à passagem do espermatozoide (Rang et al, 2012).

Estrógeno e progesterona agem combinadamente para alterar o endométrio de forma a evitar a implantação. Podem interferir nas contrações coordenadas do colo, útero e tubas uterina que facilitam a fertilização e a implantação. Embora cada um dos componentes isolados possa, em certas situações, exercer estes efeitos, a combinação reduz de forma sinérgica os níveis plasmáticos de gonadotropina, inibindo o desenvolvimento folicular e suprimindo a ovulação de modo muito mais consistente (Levin et al, 2012). Ações hipotalâmicas dos esteroides sobre os pulsos de GnRH também têm importante papel no mecanismo de ação dos contraceptivos orais. Os estrogênios diminuem notavelmente a frequência do gerador de pulsos, e a progesterona intensifica este efeito, em períodos prolongados de ausência do ciclo. Isoladamente, a progesterona diminui a frequência dos pulsos de GnRH. Há evidências que o uso prolongado de contraceptivos hormonais diminuem a sensibilidade da hipófise ao GnRH (Levin et al, 2012.).

Esses efeitos são totalmente reversíveis e, por isso, a usuária de contraceptivos orais combinados retorna à fertilidade ao suspender o seu uso.

Existem vantagens clínicas na utilização de contracepção hormonal conjugada (CHC) como a diminuição do fluxo menstrual com consequente melhoria nos casos de anemia, no tratamento da dismenorreia e da acne, na melhoria dos sinais de hiperandrogenismo e na regularização dos ciclos. Os

efeitos benéficos contemplam ainda uma redução do risco de câncer do endométrio e do ovário, redução dos casos de patologia benigna da mama e de cistos ovarianos e diminuição da gravidade nas infecções pélvicas (Poli, 2016).

A contracepção hormonal já é utilizada desde meados de 1960 e desde então a investigação nesta área tem-se desenvolvido no sentido de, mantendo a elevada eficácia, se reduzam os efeitos secundários. Os novos compostos apresentam uma diminuição acentuada na sua dosagem, principalmente do componente estrógeno, alteração do tipo de molécula, componente progestágeno, e diferentes formas de administração. Dada a natureza lipofílica dos hormônios, a absorção, independentemente da via de administração, é geralmente boa (Varella, 2011).

A CHC transdérmica apresenta-se sob a forma de um adesivo que libera diariamente uma quantidade determinada dos componentes estrógeno e progestágeno. O Adesivo é aplicado uma vez por semana durante três semana com um intervalo livre de uma semana. A eficácia é menor em mulheres obesas. A vantagem é a concentração constante dos hormônios, a margem de segurança superior à da contracepção oral e impacto reduzido sobre a coagulação por não haver passagem dos hormônios pelo fígado no metabolismo de primeira passagem. É indicada quando não há aderência a outros tipos de contracepção hormonal, em casos de polimedicação, por opção da mulher e na ocorrência de cefaleias, tensão mamária ou picos/vales de concentração hormonal em outros métodos. Apesar de seus benefícios, o adesivo apresenta aumento em 1,6 vezes de tromboembolismo comparado ao uso oral (Varella, 2011).

Anel vaginal é forma de CHC por via vaginal. É constituído por anel de polietileno transparente, flexível, que se coloca na vagina durante três semanas consecutivas com intervalo de uma semana. Libera quantidade exata de hormônios por dia e mantém os níveis hormonais séricos constantes, o que lhe confere bom controle do ciclo. A maior vantagem deste método é o de apresentar doses mais baixas de hormônios e a comodidade de aplicação uma única vez ao mês. São indicados para mulheres jovens, por ser a faixa etária em que é mais difícil cumprir as normais na contracepção oral. Se há dificuldade na manipulação dos genitais ou prolapso uterino, a escolha desse método não é possível (Poli, 2016).

A forma de apresentação subcutânea tem cada vez mais aceitação pela comodidade e por não haver contraindicação metabólica. A eficácia é elevada e prolonga-se por três anos. Em mulheres com peso superior a 90 quilos a eficácia é menor. Não está indicada quando há suspeita ou presença de neoplasias hormonodependentes, se existe antecedentes ou presença de doença hepática grave. É indicado quando se pretende contracepção de longa duração, dismenorreia e endometriose. Não há interferência com o metabolismo lipídico, glicídico e com as enzimas hepáticas, tendo baixos índices de tromboembolismo (Varella, 2011).

O DIU com levonorgestrel tem taxa de falhas igual a zero no primeiro ano de uso, não tendo efeito sistêmico, com liberação constante de quantidade ínfima de hormônio diariamente, esse método atua provocando atrofia do endométrio por ação local do hormônio, impedindo a nidação do óvulo, se fecundado. O aumento da viscosidade do muco vaginal impede a ascensão dos espermatozoides até o local da fecundação. Entretanto, esse sistema leva a hemorragias frequentes nos primeiros meses, tensão mamária e mastodinia, corrimento vaginal, acne e aumento de peso na ordem de 0,5 kg por ano. Ainda provoca disfunção ovariana, podendo levar ao aparecimento de cistos funcionais. É indicado em casos de menorragias, anemia por fluxo menstrual abundante. Tem fácil colocação, diminuição do fluxo menstrual e até amenorreia, tendo reversibilidade imediata (Poli, 2016).

Progestágenos de aplicação intramuscular tem eficácia elevada e atuam essencialmente inibindo a ovulação, mas, também, por efeito no nível do muco e endométrio. São indicados para mulheres que não desejam uma contracepção prolongada, não podendo ser utilizado por mais de dois anos devido ao efeito negativo sobre a densidade óssea (Brunton et al, 2010).

Contraceptivos orais constituídos só de progestágenos são indicados para mulheres que estão amamentando, com pressão arterial sistêmica ou passado de tromboflebite. São compostos principalmente pela progestina de terceira geração desogestrel em doses de 0,75 mg. A usuária deve tomar um comprimido diariamente, de forma ininterrupta, mesmo se houver menstruação. Impedem a fecundação apenas por efeitos progestacionais: espessamento do muco, hipotrofia do endométrio e bloqueio ovulatório em menor grau. Tem eficácia inferior a dos

COC, estando a sua taxa de falha ao redor de 2,5/100 mulheres por ano. Não há evidências de que levem ao desenvolvimento de tromboembolismo (Poli, 2016).

Na tabela 2, são apresentadas todas as formas contraceptivas hormonais dispensadas por farmácia comercial de médio porte entre junho de 2015 e maio de 2016. É possível observar que existem quatro principais progestágenos que compõe as formas dispensadas: levonorgestrel, gestodeno, desogestrel e drospirenona, enquanto que apenas um componente estrógeno é observado de forma marjoritária. Tendo os anticoncepcionais orais grande preferência e maior número de qualidades apresentadas no mercado

Tabela 4 - Contraceptivos hormonais dispensados em farmácia comercial de médio porte entre junho de 2015 e maio de 2016.

Hormônios	Nome fantasia dos contraceptivos	Forma farmacêutica
Levonorgestrel 0,75 mg	Dia D	Drágea oral, 2 cp
	Dopo	
Levonorgestrel 1,5 mg	Genérico	Drágea oral, 1 cp
	Pozato	
Levonorgestrel 0,25 mg + Etinilestradiol 50 mcg	Neovlar	Drágea oral, conjugada, monofásico, 21 cp
	Evanor	
Levonorgestrel 0,150 mg + Etinilestradiol 30 mcg	Ciclo 21	Drágea oral, conjugada, monofásico, 21 cp
Levonorgestrel 0,15 mg + Etinilestradiol 30 mcg	Gestrelan	Drágea oral, conjugada, monofásico, 21 cp
	Microvlar	
	Nociclin	
	Nordette	
Levonorgestrel 0,10 mg + Etinilestradiol 20 mcg	Level 21	Drágea oral, conjugada, monofásico, 21 cp
	Miranova	
Levonorgestrel 0,05 mg + Etinilestradiol 30 mcg Levonorgestrel 0,075 mg + Etinilestradiol 40 mcg Levonorgestrel 0,125 +	Triquilar	Drágea oral, conjugada, trifásico, 21 cp

Etinilestradiol 30 mcg		
<p>Levonorgestrel 0,05 mg + etinilestradiol 30 mcg + clor de piridoxina 10 mg</p> <p>Levonorgestrel 0,075 mg + etinilestradiol 40 mcg + clor de piridoxina 10 mg</p> <p>Levonorgestrel 0,125 mg + etinilestradiol 30 mcg + clor de piridoxina 10 mg</p> <p>Levonorgestrel 0 mg + etinilestradiol 0 mg + clor de piridoxina 10 mg</p>	Levordiol	<p>Drágea oral, conjugada, trifásico, 21 cp + 7 cp inertes</p> <p>(6 + 5 + 10 + 7 cp)</p>
<p>Levonorgestrel 0,15 mg + Etinilestradiol 30 mcg</p> <p>Levonorgestrel 0 mg + Etinilestradiol 15 mcg</p>	Seasonique	Drágea oral, conjugada, bifásico, 21 cp x 3
Desogestrel 75 mcg	Juliet	Drágea oral, 28cp
	Aracelli	
	Nactali	
	Cerazette	
	Genérico	
Desogestrel 0,150 mg + Etinilestradiol 30 mcg	Microdiol	Drágea oral, conjugada, monofásico, 21 cp
	Primera 30	
Desogestrel 0,150 mg + Etinilestradiol 20 mcg	Primera 20	Drágea oral, conjugada, monofásico, 21 cp
	Míniam	
	Femina	
	Malu	
	Mercilon	
<p>Desogestrel 0,025 mg + Etinilestradiol 40 mcg e</p> <p>Desogestrel 0,125 mg + Etinilestradiol 30 mcg</p>	Gracial	Drágea oral, conjugada, bifásico, 21 cp (7 + 15)
<p>Desogestrel 0,150 mg + Etinilestradiol 20 mcg</p> <p>Desogestrel 0 mg + Etinilestradiol 10 mcg</p> <p>Desogestrel 0 mg + Etinilestradiol 0 mg</p>	Mercilon conti	Drágea oral, conjugada, trifásico, 28 cp (21 + 5 + 2)
Gestodeno 0,06 mg +	Adoless	Drágea oral, conjugada,

Etinilestradiol 15 mcg	Tantin	monofásico, 28 cp
Gestodeno 0,060 mg + Etinilestradiol 15 mcg	Lizzy	Drágea oral, conjugada, monofásico, 24 cp
	Alexa	
	Siblima	
	Mirelle	
	Minima	
	Minesse	
Gestodeno 0,075 mg + Etinilestradiol 30 mcg	Allestra 30	Drágea oral, conjugada, monofásico, 21 cp
	Micropil 30	
	Gynera	
	Tamisa 30	
	Previano	
	Minulet	
Gestodeno 0,075 mg + Etinilestradiol 30 mcg	Gestinol	Drágea oral, conjugada, monofásico, 28 cp
	Tamisa 30 Sem Parar	
Gestodeno 0,075 mg + Etinilestradiol 20 mcg	Allestra 20	Drágea oral, conjugada, monofásico, 21 cp
	Diminut	
	Femiane	
	Harmonet	
	Micropil 20	
	Tamisa 20	
Drospirenona 3 mg + Etinilestradiol 30 mcg	Elani	Drágea oral, conjugada, monofásico, 28 cp
Drospirenona 3 mg + Etinilestradiol 30 mcg	Dalyne	Drágea oral, conjugada, monofásico, 21 cp
	Molieri 30	
	Lyllas	
	Genérico	
	Liara	
	Yasmin	
Drospirenona 3 mg + Etinilestradiol 0,020 mg	Genérico	Drágea oral, conjugada, monofásico, 24 cp
	Iumi	
	Yaz	
	Molieri	
Drospirenona 3 mg + Etinilestradiol 0,020 mg	Elani ciclo	Drágea oral, conjugada, monofásico, 21 cp

Algestrona 150 mg + Estradiol 10 mg	Genérico	IM Conjugado Mensal
	Perlutan	
Clormadinona 2 mg + etinilestradiol 0,03 mg	Aixa	Drágea oral, conjugada, monofásico, 21 cp
	Belara	
Norgestrel 0,50 mg + Etinilestradiol 0,05 mg	Anfertil	Drágea oral, conjugada, monofásico, 21 cp
Ciproterona 2 mg + Etinilestradiol 35 mcg	Artemidis – 35	Drágea oral, conjugada, monofásico, 21 cp
	Diane - 35	
	Diclin	
	Tess	
	Selene	
Medroxiprogesterona 150 mg	Contracep	IM Trimestral
Medroxiprogesterona 25 mg + Cipionato de Estradiol 5 mg	Cyclofemina	IM Conjugado Mensal
Medroxiprogesterona 50 mg	Depo provera	IM semanal
Noretisterona 0,35 mg	Micronor	Oral 35 cp
Noretisterona 0,35 mg	Norestin	Oral 35 cp
Noretisterona 50 mg + estradiol 5 mg	Genérico	IM Conjugado Mensal
	Mesigyna pré-carregada	
Norelgestromina 6,00 mg + etinilestradiol 0,60 mg	Evra 3 adesivos	Transdérmico conjugado 1 adesivo para cada 7 dias
Etonogestrel 11,7 mg + Etinilestradiol 2,7 mg	Nuvaring	Liberação: 0,120 mg de etonogestrel + 0,015 mg de etinilestradiol diariamente, durante 3 semanas
Dienogeste 0 mg + Valerato de estradiol 3 mg Dienogeste 2 mg + valerato de estradiol 2 mg Dienogeste 3 mg + Valerato de Estradiol 1 mg Dienogeste 0 mg + Valerato de Estradiol 1 mg	Qlaira	Drágea oral, conjugada, monofásico, 28 cp (2 + 5 + 17 + 2 + 2)
Nomegestrol 2,5 mg + Estradiol 1,5 mg	Stezza	Drágea oral, conjugada, monofásico, 28 cp (24 + 4 inertes)

g. CONTRACEPTIVO ORAL CONJUGADO (COC)

Com eficácia teórica de 99,9%, a combinação de estrogênio sintético e progestina para administração oral é a forma mais frequentemente utilizada. Nas formulações combinadas, estinilestradiol e mestranol são os representantes estrogênicos mais utilizados, variando principalmente a constituição das progestinas, sempre objetivando manutenção da eficácia e redução de efeitos adversos (Levin et al, 2012).

Hoje no mercado existem diversas formas de apresentação e administração de contraceptivos orais conjugados:

- Monofásicos: predominantes no mercado. São apresentados em comprimidos, em geral 21 unidades, tendo todos a mesma composição de hormônio estrógeno e progestógeno nas mesmas doses. Exemplos na tabela 2, Microvlar, Tâmisa 20, Yasmin. Existem apresentações com mais de 21 comprimidos, como Yaz, garantindo menor dosagem hormonal em cada comprimido.

- Fásicos: apresentam pílulas com a mesma composição hormonal, mas com doses variadas, apresentadas em blocos, reproduzindo mais fielmente as razões entre estrogênios e progestina durante o ciclo menstrual, reduzindo a quantidade total de hormônio administrado por ciclo, mantendo eficácia e reduzindo alguns efeitos adversos. Bifásicos, como Gracial e Mercilon conti, apresentam os hormônios com duas variações de dose. Trifásico, como Triquilar e Levordiol, três variações de dose.

Apresentações de cartelas com 21 drágeas administradas 1 vez ao dia, indicam interrupção por 7 dias, quando ocorre a menstruação, retornando a administração no oitavo dia. Para evitar interrupção da administração e menor adesão ao tratamento, também são comercializadas cartelas com 28 drágeas, sendo que 7 delas contêm apenas ingredientes inertes (Brunton et al, 2010).

A eficácia das pílulas combinadas depende essencialmente da utilização correta. Se o modo de uso for perfeito, a taxa de falhas, independente da formulação, fica em torno de 0,5 / 100mulheres-ano (Poli, 2016).

ACO são metabolizados por enzimas do citocromo P450 hepáticas. Em função da dose efetiva mínima de estrógeno utilizada e curta meia vida plasmática de progesterona, qualquer aumento de depuração pode resultar em falha contraceptiva. Portanto, fármacos como carbamazepina, fenitoina, rifampicina e outros, com potencial de indução de enzimas hepáticas podem reduzir a eficácia de ACO combinado ou apenas com progesterona.

Efeitos adversos são dependentes da dosagem do hormônio estrógeno, tipo de progestágeno, via de administração e suscetibilidade da usuária (Poli, 2016).

Atualmente, os ACO contêm quantidades muito menores de estrogênios e de progestinas, o que reduz de modo significativo os efeitos adversos e riscos associados a seu uso. Etinilestradiol, por exemplo, varia de 20 a 50 µg por drágea, com a maior parte dos ACO contendo de 30 a 35 µg. Preparações contendo 35 µg ou menos de um estrogênio qualquer são geralmente descritas como ACO de *baixa dose* ou *pílulas modernas*. A dose de progestina é mais variável em função das diferenças de potência entre os compostos usados (Brunton et al, 2010).

De modo geral, os efeitos associados às formulações mais antigas recaíam sobre diferentes categorias: efeitos cardiovasculares, incluindo hipertensão, infarto do miocárdio (IM), acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico ou isquêmico, trombose venosa (TV) e embolismo; cânceres de mama, hepatocelulares e cervicais; e efeitos endócrinos e metabólicos. Consenso atual define que, em mulheres sem fatores de risco predisponentes, as preparações de baixas doses acarretam riscos mínimos para a saúde, podendo, inclusive, exercer alguns efeitos benéficos (Levin et al, 2012). Por outro lado, efeitos adversos comuns e que não levam risco à vida da mulher são: ganho de peso, retenção de fluido, efeito anabólico, náusea, rubor, tontura, depressão, irritabilidade, alterações dérmicas como acne ou aumento na pigmentação, amenorreia de duração variável na cessação da administração (Brunton et al, 2012).

Estrogênios orais aumentam risco de doença tromboembólica em mulheres saudáveis e em mulheres com doença cardiovascular pré-existente. O aumento no risco absoluto é pequeno, mas significativo. Dados mostram que risco

de AVE ou embolia pulmonar em mulheres mais velhas é de 8 em 100.000 (Brunton et al, 2010). Embolia pulmonar é mais prevalente entre fumantes ou naquelas com predisponibilidade para evento trombogênico ou tromboembólico. Etinilestradiol, principal estrógeno utilizado nos ACO atualmente, está associado com aumento em vários fatores séricos relacionados à trombogênese na dependência da dose. Entretanto, globalmente, verifica-se um efeito mínimo sobre o equilíbrio homeostático. Em mulheres fumantes, ou com fatores de risco, o perfil homeostático pode deslocar-se para um estado de hipercoagulabilidade (Levin et al, 2012).

As condições seguintes são consideradas absolutas para contra-indicação de ACO em combinação: presença ou histórico de doença tromboembólica; doença cerebrovascular; infarto do miocárdio; doença coronariana; hiperlipidemia congênita; carcinoma de mama conhecido ou suspeitado, carcinoma do trato reprodutor feminino; sangramento vaginal anormal não diagnosticado; gravidez conhecida ou suspeitada; tumores hepáticos passados e presentes; ou comprometimento da função hepática (Levin et al, 2012). ACO combinados não aumentam risco de câncer endometrial e, de fato, reduzem em cerca de 50% sua incidência após 6 meses de uso, além de reduzir risco de câncer de ovário. Esse efeito protetor perdura por 15 anos, após interrupção do uso. Esses agentes também diminuem a incidência de câncer de ovário e de cistos. Há também uma diminuição da incidência de doença inflamatória pélvica e gravidez ectópica, com melhora da endometriose (Levin et al, 2012). Para algumas mulheres, os ACO trazem muitos benefícios relacionados com a menstruação, incluindo regularização do fluxo, menor perda de sangue, menor incidência de anemia ferropriva, diminuição da frequência de dismenorreia, redução do risco e gravidade de infecções urinárias e melhora do humor relacionado à tensão pré-menstrual. Além disso, são utilizados no tratamento da acne ou do hiperandrogenismo (Levin et al, 2012).

As inúmeras formulações disponíveis permitem ao clínico escolha de fármacos de modo mais individualizado, garantindo eficácia contraceptiva e adesão ao tratamento, com mínimo de efeitos adversos (Pinto, 2014).

III. OBJETIVOS

a. GERAIS

Verificar, por meio de revisão sistemática da literatura, risco de tromboembolismo associado ao uso de drospirenona, um contraceptivo oral de quarta geração.

b. ESPECÍFICOS

- Revisar a fisiologia do sistema reprodutor feminino e ciclo menstrual;
- Revisar a farmacologia da drospirenona;
- Avaliar risco de tromboembolismo entre usuárias de drospirenona por meio de revisão da literatura;
- Risco de morte entre usuárias de drospirenona comparado ao tratamento com contraceptivos conjugados tradicionais (segunda geração).

IV. METODOLOGIA

Este estudo de revisão sistemática da literatura foi realizado por meio de busca de artigos em bases indexadoras como Scielo e Pubmed. Foi realizada busca direcionada a artigos de revisão, estudos clínicos e metáanalises utilizando as palavras chaves: drospirenona (*drospirenone*), tromboembolismo (*thromboembolism*) e morte (*death*), sem restrição de data ou idioma. Foram considerados no estudo apenas aqueles em que havia acesso ao conteúdo de forma integral, não sendo avaliados resumos de apresentação de congresso.

Resultados dos artigos foram avaliados de modo crítico, discutindo-se aspectos relacionados risco de evento tromboembólico ou morte entre usuárias de anticoncepcionais da quarta geração contendo drospirenona comparado a gerações anteriores.

V. RESULTADO

Na base de dados PubMed, no momento da construção desse estudo foram encontradas 678 publicações utilizando-se unicamente a palavra *drospirenone*, sendo ela mencionada pela primeira vez no título do artigo no ano de 1982. Restringindo a busca para metanálises foram encontrados 12 artigos e para ensaios clínicos randomizados, 191 artigos. Associando-se as palavras *drospirenone and thromboembolism*, sem restrições, foram encontrados 81 títulos, com apenas 3 casos clínicos randomizados e 12 metanálises, sendo os demais constituídos por estudos de coorte, não contemplados pelas opções de restrição do PubMed. Associação das palavras *drospirenona and death*, resultou em 4 estudos. Na base Scielo, a busca da palavra *drospirenone* resultou em 6 artigos de revisão sobre o assunto.

Os artigos selecionados para este estudo foram aqueles obtidos na íntegra e avaliados pelos autores quanto ao seu conteúdo. Após leitura, dos 53 artigos obtidos na íntegra foram descartados 39 em função de não contemplarem os objetivos deste estudo.

Dentre os 14 artigos restantes e analisados foram selecionados para avaliar a relação de TEV e o uso de drospirenona seis estudos de coorte, três revisões sistemáticas, cinco estudos caso-controle e um estudo demonstrando segurança e eficácia do progestágeno de quarta geração. Resumo dos dados extraídos dos artigos foram apresentados na Tabela 4.

Estudo de coorte conduzido na Dinamarca explorando risco de TEV entre usuárias de diferentes gerações de anticoncepcionais orais (ACO), identificou 2.045 eventos entre os anos de 1995 e 2005 numa população de 3,3 milhões de mulheres/ano (Lidegaard et al. 2009). Este estudo identificou que o risco de TEV diminuía com o tempo de uso e com a redução da concentração de estrogênio nas formulações. Formulações contendo drospirenona aumentavam em 64% o risco de TEV quando comparadas a formulações contendo levonorgestrel nas mesmas doses (RR: 1,64; 95% IC: 1,27 – 2,10) (Lidegaard et al. 2009).

Estudo de caso controle, incluindo 1.524 pacientes mulheres de até 50 anos, avaliou o risco de TEV entre os diferentes tipos de ACO, relacionando as doses de estrogênio e os tipos de progesterona entre os ACO disponíveis na Holanda (Vlieg et al, 2009). O risco de TEV está positivamente associado com a dose de estrogênio (Vlieg et al, 2009). Houve maior ocorrência de TEV durante os primeiros meses de administração dos ACO. O método mais seguro entre os ACO é a formulação contendo a menor dose de etinilestradiol e levonorgestrel, progestágeno de segunda geração e observou-se aumento mais pronunciado do risco de trombose entre os contraceptivos contendo drospirenona (Vlieg et al, 2009).

Estudo pareou 63 casos de TEV idiopático contra 215 controles, entre mulheres de 15 a 44 anos iniciando uso de ACO, sem fatores de risco prévio de tromboembolismo (Parkin, 2011). Estratificando por idade e duração de tratamento, resultados revelaram que administração de ACO contendo drospirenona aumentava em 3 vezes o risco de TEV comparados aquelas contendo levonorgestrel (Parkin, 2011). Outro estudo avaliando 186 casos idiopáticos de TEV comparados a 681 controles, de acordo com idade e tempo de uso, confirmaram aumento de 2 vezes o risco de desenvolver TEV entre usuárias de ACO contendo drospirenona em relação às usuárias de ACO contendo levonorgestrel (Jick et al, 2011).

Estudo de coorte avaliando risco de tromboembolismo entre usuárias de ACO de quarta geração contendo drospirenona foi conduzido por Sidney e colaboradores (2013). Esses autores avaliaram risco de tromboembolismo venoso (TEV) ou arterial (TEA), morte cardiovascular ou por qualquer causa entre 573.680 mulheres que participavam de programa de monitoramento de saúde nos Estados Unidos, com idade entre 10 e 55 anos, e recebiam prescrição de contraceptivo hormonal conjugado CHC pela primeira vez (Sidney et al, 2013). Formulação combinada de etinilestradiol (30 mcg) e drospirenona (3,0 mcg) foi comparada a formulações mais antigas, com concentração similar de estrogênio (20 – 30 mcg) associado ao levonorgestrel (10 – 15 mcg), progestágeno de segunda geração, e outras formulações não orais, como adesivos e anéis vaginais. Resultados mostraram que usuárias de drospirenona apresentavam maior risco de TEV e TEA comparada a usuários de

formulações mais antigas. Também mostraram que o início da utilização de CHC contendo drospirenona é responsável por aumento de 77% de hospitalizações por TEV, em relação aos demais contraceptivos (Sidney et al, 2013). Estratificação dos resultados por idade mostrou maior risco de TEV entre mulheres até 35 anos, enquanto TEA era maior para aquelas com mais de 35 anos. Entre as mulheres com tempo de uso menor do que 1 ano, o risco de TEV era maior do que entre usuárias de mais longo tempo, indicando que os eventos tromboembólicos ocorrem precocemente após início do uso (Sidney et al, 2013). Resultados desse estudo foram determinantes para exigência pelo *Food and Drug Administration* da adição de informação de alerta na bula de contraceptivos contendo drospirenona, sobre o aumento de risco de tromboembolismo e aconselhando seu uso racional (FDA, 2012). Embora resultados desse estudo tenham sido criticados por Shapiro (2013), sugerindo vieses relacionados ao modo de condução do estudo e análise estatística dos dados, atribuindo os efeitos trombembólicos à dose de estrogênio e não da drospirenona, há necessidade de considerar que o mesmo era funcionário da indústria alemã Bayer, fabricante da drospirenona.

Corroborando com esses resultados, Gronich e colaboradores (2013), identificaram aumento do risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, mas não de TEA entre usuárias de ACO de quarta geração, contendo drospirenona, comparados a ACO de segunda e terceira geração, investigados em corte de 431.223 mulheres. Nesse estudo, modelo multivariado identificou aumento de risco relativo de TEV de 1,43 (95% IC: 1,15-1,78) pelo uso de ACO contendo drospirenona comparados a ACO de terceira geração. Aumento de risco foi ainda maior (RR 1;65, 95% IC: 1,02-2,65) quando formulações contendo drospirenona foram comparadas a ACO de segunda geração (Gronich et al, 2013).

Revisão sistemática mostrou resultados semelhantes, indicando que ACO contendo drospirenona aumenta risco de TEV comparada àqueles contendo levonorgestrel (Wu et al, 2013).

Revisão Cochrane publicada em 2014, mostrou que uso combinado de estrogênio e progesterona triplica o risco de TEV (RR: 3,5; 95% IC: 2,9 – 4,3), independentemente de seus constituintes (De Bastos et al, 2014). ACO contendo etinilestradiol (30 - 35µg) associados a drospirenona, à semelhança daqueles contendo gestodeno, desogestrel e ciproterona aumentavam em 50 a 80% o risco

de TEV quando comparados a formulações contendo levonorgestrel (De Bastos et al, 2014).

Explorando duas bases de dados britânicas, Vinogradova e colaboradores (2015) identificaram 10.500 casos de TEV entre 2001 e 2013. Destes, parearam 1 caso para cada 5 controles, para avaliação de risco de TEV entre usuárias de diferentes tipos e dosagens de ACO, estratificando de acordo com idade, etnia, hábitos tabagistas e de ingestão de álcool, índice de massa corporal, comorbidades e utilização de outros fármacos. Concluíram que ACO de terceira e quarta geração eleva a chance de TEV em até 4 vezes quando comparado às formulações contendo levonorgestrel (Vinogradova et al, 2015).

Estudo de coorte prospectivo, não intervencional, conduzido em 1.113 centros de pesquisa de 7 países avaliou 59.510 novas usuárias de ACO ao longo de 5 anos, segmentadas em 3 grupos, de acordo com o progestágeno utilizado: drospirenona, levonorgestrel ou outros, para avaliar os riscos de eventos cardiovasculares e trombóticos (Dinger *et al*, 2007). O uso de drospirenona não aumentou o risco de efeitos adversos cardiovasculares e tromboembólicos, embora tenha sido considerado que o poder estatístico para avaliação de eventos raros é limitado (Dinger *et al*, 2007). Dando continuidade ao estudo multicêntrico anterior, os autores acompanharam as usuárias por mais 5 anos (Dinger *et al*, 2016). Para esse segundo estudo foi considerada ocorrência de eventos raros e não esperados, identificado por desfechos como incidências de TEA, TEV com agravamento de trombose pulmonar e trombose profunda, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico (AVE). Também após 10 anos, os autores concluíram que drospirenona não aumenta risco de trombose ou outro desfecho raro, quando comparado a progestágenos mais antigos (Dinger *et al*, 2016).

O mesmo grupo de pesquisa também conduziu estudos de caso controle, comparando mulheres entre 15 e 49 anos que sofreram TEV com 4 controles – usuárias que não haviam sofrido TEV - de acordo com idade e local de origem, para análise de aumento da incidência de TEV entre usuárias de drospirenona em relação a usuárias de levonorgestrel com baixas doses de estrógeno. (Dinger et al, 2010). Embora tenham confirmado que a utilização de qualquer ACO aumenta o risco de TEV, não foram encontradas evidências da

associação entre drospironona e aumento de TEV (Dinger *et al.*, 2010). Em 2014, o grupo publicou estudo de coorte, envolvendo 2.285 centros de estudo e 85.109 mulheres e comparou ACO contendo drospironona e etinilestradiol, por 6 anos, considerando os riscos de tromboembolismo pela administração em curto e longo prazo (Dinger *et al.*, 2014). Confirmando resultados prévios, não mostraram maior risco de desenvolvimento de TEV ou TEA entre as preparações contendo drospironona comparadas às mais antigas contendo levonorgestrel (Dinger *et al.*, 2014).

Anterior a esses resultados, metanálise constituída por 16 estudos de coorte e 39 casos-controle reuniu evidências da existência de associação entre TEV e a utilização de ACO (Manzoli *et al.*, 2012). Contudo, este estudo também não detectou associação entre ACOs contendo drospironona e aumento de risco de TEV quando comparados a outras formulações contendo outros progestágenos (Manzoli *et al.*, 2012).

Tabela 4- Resumo de estudos apresentando de maneira resumida seu desenho experimental, grupos comparados, desfechos avaliados e resultados de cada.

Estudo	Desenho experimental	Grupos comparados	Desfechos avaliados	Resultados
Lidegaard et al, 2019	Coorte N = 2045 Monit oramento: 10 anos	DRSP xLNG	TEV	Apresenta variação.
Vlieg et al, 2009	Caso-controle. N = 3284	Comparação entre contraceptivos disponíveis na Holanda.	TEV e outros eventos adversos.	Apresenta variação.
Parkin et al, 2011.	Caso-controle. N = 266.	DRSP x LNG	TEV idiopático.	Apresenta variação.

Jick et al, 2011	Caso-controle e coorte N = 867	DRSP x LNG	TEV idiopáticos não fatais.	Apresenta variação.
Gronich et al, 2013	Coorte N = 1.017	Entre CHC	TEV e TEA	Apresenta variação.
Wu et al, 2013	Revisão sistemática 22 estudos.	DRSP x LNG	TEV, IM e derrame.	Apresenta variação.
Sidney et al., 2013	Coorte, retrospectivo N = 573.680 Monitoramento : 6 anos	CHC novos x CHC antigos	IAM isquêmico; TEV; TEA; morte causa cardiovascular ou qualquer causa.	Apresenta variação.
de Bastos et al., 2014.	Revisão sistemática e meta análise N = 26 publicações.	Diferentes combinações de ACO.	TEV, profunda e pulmonar, fatal e não fatal.	Apresenta variação.
Vinogradov a et al, 2015.	Dois caso-controle. Monitoramento : 12 anos. N = 10562	VTE entre CHCs	VTE	Apresenta variação.
Dinger et al, 2007	Coorte, prospectiva. N = 58.674 Monitoramento : 5 anos	DRSP x LVNG ou outra progestina	Eventos cardiovasculares (IAM, eventos isquêmicos), TEA, TEV.	Sem variação para DRSP.
Dinger et al., 2010	Caso-controle. N = 3400	DNG/EE30 x LNG/EE30: TVE. DRSP3/EE30 x LNG/EE30 TVE.	TVE: 680 casos x 2720 controles	Sem variação para DRSP.
Manzoli et al, 2012	Revisão sistemática e metanálise.	EE20/30/50 x TRV. DRSP x outras	Todos VTEs x idiopáticos VTE	Sem variação para DRSP.

	16 coorte, 39 caso-controles	progesteronas.	VTE: drospirenona x não-drospirenona.	
Dinger et al, 2014	Coorte, prospectivo N= 85,109 2285 Monitoramento : 2 a 6 anos.	DRSP24 x DRSP21 x n-DRSP	TEV e TEA, desfechos fatais, câncer, depressão severa e outros eventos adversos sérios.	Sem variação para DRSP21 ou DRSP24.
Dinger et al., 2016	Coorte, multicêntrico, Prospectivo, não intervencional N = 58.674 Monitoramento : 10 anos.	DRSP x LNG ou outra progesterona.	TEA, IAM e derrame. TEV profunda e pulmonar.	Sem variação de TEV para DRSP. Proteção contra TEA e hipertensão.

VI. DISCUSSÃO

Dentre os estudos reunidos nessa revisão, nove confirmaram aumento significativo do risco de tromboembolismo venoso, mas não arterial, pelo uso de ACO de quarta geração contendo drospirenona, comparados a ACO contendo outros progestágenos. Outros 5 artigos não indicaram risco aumentado pelo uso, chamando atenção que desses, 4 pertenciam ao mesmo grupo de pesquisa, financiados pela indústria farmacêutica.

Embora diversidade de metodologias e algumas variações na população estudada, os resultados comuns revelam que uso de ACO contendo hormônios estrógeno e progestágeno aumentam o risco de evento tromboembólico e que a maior incidência dos efeitos adversos graves ocorre principalmente nos primeiros 3 meses de administração, (Sidney et al, 2012 & Lidegaard et al, 2009 & Manzoli et al, 2012 & Kluft e al, 2006 & Vlieg et al, 2009 & Dinger et al, 2014). Também foi reforçado por alguns estudos a interferência das doses de estrógeno presentes no ACO, mostrando relação direta entre aumento da dose e risco de tromboembolismo, enfatizando a importância de escolher formulações com menores doses de estrógeno (Lidegaard et al, 2009 & Manzoli et al, 2012 & Vlieg et al, 2009).

Quando os estudos comparam administração de ACO contendo o progestágeno drospirenona unicamente àqueles contendo progestágeno de segunda geração, levonorgestrel, apenas três estudos (Dinger et al., 2014 & Dinger et al., 2007 & Dinger et al., 2016) indicaram não haver variação no risco de TEV. Enquanto que, quando comparado ACO contendo drospirenona àqueles contendo qualquer tipo de progestágeno exceto drospirenona, Gronich e colaboradores (2013) e Sidney e colaboradores (2013) indicam variação na incidência, a revisão cochrane não indica variação em comparação a terceira geração.

De acordo com os resultados gerais dessa revisão, há evidência que ACO contendo drospirenona aumenta de 2 a 3 vezes o risco de TEV entre usuárias. No entanto, anticoncepcionais contendo drospirenona apresentam eficácia

contraceptiva, além de comprovada eficácia no tratamento de acne moderada. Diferente de outros ACO, drospirenona não apresenta efeito adverso de retenção de líquidos, responsável pela baixa adesão ao tratamento. Portanto, é alternativa terapêutica para usuárias com menor tendência a seguir o tratamento por preocupação estética, reduzindo o risco de gravidez indesejada.

Conquanto anticoncepcionais orais não sejam o método contraceptivo mais seguro, sua eficácia, facilidade de administração e seguimento o tornam preferido entre as usuárias. Risco de evento tromboembólico é preocupante, uma vez que a maior parte das portadoras desconhece sobre a própria predisposição para o desenvolvimento desses eventos e grande parte dos ginecologistas, antes de indicar uma terapia contraceptiva, não questionam suas pacientes sobre histórico próprio ou familiar relacionados a problemas de origem vascular. Recomenda-se, portanto, que sejam discutidos outros métodos contraceptivos ou haja melhor avaliação sobre a saúde da paciente para escolha de método hormonal adequado, evitando a gestação e auxiliando no tratamento de comorbidades relacionadas ao ciclo menstrual, como cólica, enxaqueca, acne e distúrbios de humor, sem expor a usuária a riscos à sua saúde.

Por possuírem propriedades que auxiliam no tratamento dessas comorbidades, se torna necessário atentar sobre a comercialização desses fármacos, uma vez que ainda não existem muitas evidências sobre sua segurança e podem ser utilizados por automedicação. Tendo em vista isso, é necessário que o farmacêutico preste atenção farmacêutica na dispensação destes medicamentos, investigando sobre a existência de prescrição médica para uso, início do tratamento, presença de sintomas que indiquem a existência de efeitos adversos perigosos e sobre o conhecimento de comorbidades que colocariam a usuária no grupo de risco para a utilização desses contraceptivos hormonais.

Não obstante, reconhecendo que os contraceptivos contendo drospirenona estão sob alerta de farmacovigilância, restringir sua dispensação a apresentação de receita médica seria uma alternativa que tornaria tanto o paciente, como o médico e quem for dispensar o medicamento –farmacêutico ou balconista – consciente sobre os riscos do uso. Outra alternativa para melhorar a vigilância tanto sobre esse medicamento, mas também sobre todos os contraceptivos hormonais, auxiliando em estudos epidemiológicos, seria a inserção de exames de

coagulação na rotina clínica de mulheres que utilizam esse método contraceptivo. Principalmente entre mulheres fumantes, com idade superior a 35 anos e aquelas iniciando o uso do ACO ou trocando o tratamento.

VII. CONCLUSÃO

Com o apanhado de dados apresentados nesta monografia, esclarece-se que a drospirinona é um progestágeno que pode aumentar a incidência de tromboembolismo venoso entre as novas usuárias em comparação a contraceptivos mais antigo e conhecidos no mercado e não deveria ser reconhecido como primeira escolha.

É importante salientar o quanto a utilização de contraceptivos representa um ganho para a qualidade de vida da mulher. Porém, a utilização do mesmo não deve prejudicar sua saúde ou induzir importantes efeitos adversos, que podem ser evitados pela utilização de alternativas mais seguras. E, apesar do desenvolvimento de diferentes progestinas e formas de administração de contraceptivos, o número de mortes por abortos continua a ser elevado. Podendo indicar que, ou os contraceptivos existentes são inadequados, ou pouco acessíveis.

REFERÊNCIAS

AHMED, S.; LI, Q.; LIU, L.; TSUI, A. Population, Family and Reproductive Health Department Johns Hopkins, University Bloomberg School of Public Health. MATERNAL DEATHS AVERTED BY CONTRACEPTIVE USE: RESULTS FROM A GLOBAL ANALYSIS OF 172 COUNTRIES. 2012

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informes de 2011: Farmacovigilância - Comercialização Pós-Uso. INFORME SNVS/SNVS/NUVIG/GFARM Nº 10, DE 27 DE OUTUBRO DE 2011. Disponível em: <<portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia/Alertas+por+Regiao+Geografica/INFORMES/Informes+de+2011/Informe+SNVS+Anvisa+Nuvig+GFARM+n+10+de+27+de+outubro+de+2011>> Acessado em 06 de junho de 2016.

AZEVEDO, LILIAN L. H. PARA SER MULHER: FEMINISMO, REVOLUÇÃO SEXUAL E A CONSTRUÇÃO DE UMA NOVA MULHER EM REVISTAS NO BRASIL – Programa de Pós-Graduação – UNESP/Assis. Londrina, 2005.

BRETSCHNEIDER, Ana Paula. Blog Dona Giraffa: Pílulas Anticoncepcionais mais utilizadas no Brasil. 2016. Disponível em: <<www.donagiraffa.com/2014/10/pilulas-anticoncepcionais-mais-utilizadas-no-brasil.html>>. Acessado em 05 de junho de 2016.

BRUNTON, L.; PARKER, K.; BLUMENTHAL, D.; BUXTON, I. Hormônios e antagonistas hormonais: estrogênios e progestinas. Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman. Porto Alegre: AMGH, 2010.

CAIO Jr, J. Climatério/perimenopausa/menopausa, Estado de transição neurológica mais abrangente que considerado. Julho, 2015. Disponível em: <<clincascaiooperimenopausa.blogspot.com.br/>>. Acessado em 06 de junho de 2010.

DE BASTOS, Marcos; STEGEMAN, Bernardine H.; ROSENDAAL, Frits R.; VIEGA, Astrid Van Hylckama; HELMERHORST, Frans M.; STIJNEN, Theo.; DEKKERS, Olaf M. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014.

DINGER, Jürgen C.; HEINEMANNA, Lothar A.J.; KÜHL-HABICHB, Dörthe. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. V. 75, p 344 – 354, 2007.

DINGER, Jürgen; ASSMAN, Anita; MÖHNER, Sabine; MINH, Thai Do. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* v.36, p 123 – 129, 2010.

DINGER, Jürgen; BARDENHEUER, Kristina; HEINEMANN, Klaas. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception* V. 89, P 253-263. 2014.

DINGER, Jürgen; MÖHNER, Sabine; HEINEMANB, Klaas. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016.

FDA: FDA Drug Safety Communication: Safety review update on the possible increased risk of blood clots with birth control pills containing drospirenone. Publicado em setembro, 2011. Disponível em: <<fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm273021.htm>>. Acessado em 06 de junho de 2016.

GIKOVATE, Flávio. Dicas do dia: Flávio Gikovate explica como a pílula anticoncepcional transformou a vida da mulher. Publicado em 2016. Disponível em: <<www2.uol.com.br/vyaestelar/pilula_anticoncepcional.htm>>. Acessado em 06 de junho de 2016.

GRONICH, Naomi; LAVI, Idit; RENNERT, Gad. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. Canadian Medical Association or its licensors. 2011.

HARTL, JUDITH. DW – Made for Minds: 1960: Primeira pílula anticoncepcional chega ao mercado. Disponível em: <<dw.com/pt/1960-primeira-p%C3%ADlula-anticoncepcional-chega-ao-mercado/a-611248>>. Acessado em primeiro de maio de 2016.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Dados de 2016. Disponíveis em << brasilemsintese.ibge.gov.br/populacao.html>> Acessado em 06 de junho de 2016.

JICK, Susan S.; HERNANDEZ, Rohini K. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ. 2011.

KLUFT, Cornelis; ENDRIKATB, Jan; MULDER, Simone M.; GERLINGERB, Christoph; HEITHECKERB, Renate. A prospective study on the effects on hemostasis of two oral contraceptives containing drospirenone in combination

with either 30 or 20 mcg ethinyl estradiol and a reference containing desogestrel and 30 mcg ethinyl estradiol. *Contraception* v.73, p 336- 343. 2006.

KRATTENMACHER, Rolf. Drospirenone: phasmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*. V.62, pg 29-38. 2000.

LAGE, Amarilis. Galileu – 55 anos da pílula anticoncepcional: como ela modulou o mundo em que vivemos hoje. Maio, 2015. Disponível em: <<revistagalileu.globo.com/Revista/noticia/2015/05/55-anos-da-pilula-anticoncepcional-como-ela-moldou-o-mundo-em-que-vivemos-hoje.html>>. Acessado em 06 de junho de 2016.

LEVIN, E. R.; HAMMES, S. R. Estrogênios e progestoênios. In: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*. 12 ed. Porto Alegre: AMGH. 2012.

LIDEGAARD, Øjvind; LØKKEGAARD, Ellen; SVENDSEN, Anne Louise; AGGER, Carsten; Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009.

LIU, L.; BECKER, S.; TSUI, A.; AHMED, S. THREE METHODS OS ESTIMATING BIRTHS AVERTED NATIONALLY BY CONTRACEPTION. *Popul Stud (camb.)* Julho, 2008.

MANZOLI, Lamberto; DE VITO, Corrado; MARZULLI, Carolina; BOCCIA, Antonio; VILLARI, Paolo; Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf*. V. 35, P 191 – 205. 2012.

PARKER, K. L.; SCHIMMER, B. P. Introdução à endocrinologia: o eixo hipotálamo-hipófise. In: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN,

B. C. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

PARKIN, Lianne; SHARPLES, Katrina; HERNANDEZ, Rohini K.; JICK, Susan S. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ*;340: d2139. 2011.

PINTO, Eliana. OUVIDOR RECOMENDA nº 02/2014. Efeitos Adversos dos Anticoncepcionais. Dezembro, 2014. Disponível em: <<novoport.al.anvisa.gov.br/documents/111522/128005/Ouvidor+Recomenda+n%C2%BA+02+de+2014/4cb5a7b5-5e62-4792-aca2-75c3aec80072>> Acessado em 05 de Junho de 2016.

POLI, Mareclino E. H. Manual de Ginecologia: ANTICONCEPÇÃO. Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Disponível em: <<www.sbrh.org.br/sbrh_novo/guidelines/guideline_pdf/guideline_contracepcao.pdf>>. Acessado em 05 de junho de 2016.

PRESSE, France. G1 – MUNDO: Pílulas anticoncepcionais causam 23 mortes no Canadá, dizem autoridades. Disponível em: <<g1.globo.com/mundo/noticia/2013/06/pilulas-anticoncepcionais-causam-23-mortes-no-canada-dizem-autoridades.html>>. Acessado em 06 de junho de 2016.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Fármacos que afetam os grandes sistemas de órgãos: O sistema Reprodutor. Rang & Dale Farmacologia. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2012.

SEGATTO, Cristiane. ÉPOCA: Quando a pílula anticoncepcional é a pior escolha. Pública em abril, 2015. Disponível em: <<

epoca.globo.com/vida/noticia/2015/03/quando-pilula-anticoncepcional-e-pior-escolha.html>>. Acessado em 06 de junho de 2016.

SERGIO, Paulo. História e Atualidades – A PÍLULA ANTICONCEPCIONAL. Março, 2010. Disponível em: << pauser-ser.blogspot.com.br/2010/05/pilula-anticoncepcional.html>>. Acessado em primeiro de maio de 2016.

SHAPIRO, Samuel. Combined hormonal contraceptives and the risk of venous and arterial thromboembolism and cardiovascular death: misuse of automated databases. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*. v.39. 2013. p. 89–96.

SIDNEY, Stephen; CHEETHAMB, Craig; CONNEL, Frederick A.; OUELLET-HELLSTROMD, Rita; GRAHAMD, David J.; DAVIR, Daniel; SOREL, Michael; QUESENBERRY, Charles P.; COOPER, William O. Cooper. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. v. 87, p 93-100, 2013.

SILBERNAGL, S.; DESPOPOULOS, A. Hormônios, reprodução. *Fisiologia: Texto e Atlas*. 7 ed. São Paulo, ArtMed. 2012.

SILVA, J. P. Dr, José Pereira da Silva – Saúde Sexual: Importância da contracepção. Publicado em 2012. Disponível em << josepereiradasilva.com/pt/especialidades/importancia-da-contracepcao>> Acessado em 06 de junho de 2016.

SINGH, S.; DARROCHM J. E., Adding It Up: The Costs and Benefits of Investing in Family Planning and Maternal and Newborn Health. 2009.

VARELA, M. G. CONTRACEPÇÃO HORMONAL – Manual de ginecologista. Lisboa, Permanyer. Portugal, 2011.

VIGO, Francieli; LUBIANCA, Jaqueline Neves; CORLETA, Helena von Eye. Progestógenos: farmacologia e uso clínico. FEMINA. Vol. 39, n. 3. Pg 127-137. Março, 2011.

VILEG, A van Hylckama; HERLMERHORST, F. M.; VANDENBROUCKE, J. P.; DOGGEN, C. J. M.; ROSENDAAL, F. R. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ;339: b2921. 2009.

VINOGRADOVA, Yana; COUPLAND, Carol; HIPPISEY-COX, Julia. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ;350:h2135. 2015.

VIVASEMMENSTRUAR – Independencia da mulher passa pela liberdade de não menstruar. Maio, 2015. Disponível em: <<vivasemmenstruar.com.br/blog/independencia-da-mulher-passa-pela-liberdade-de-nao-menstruar/>>. Acessado em 6 de junho de 2016.

WU, C. Q.; GRANDI, S. M.; FILION, K. B.; ABENHAIM, H.A.; JOSEPH, L.; EISENBERGB, M. J. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. International Journal of Obstetrics and Gynaecology v. 120, p. 801-8011, 2013.