

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

**Faculdade de Ciências e Tecnologia**

**Departamento de Química e Farmácia**

**Contraceptivos orais**

**Cátia Sofia Piriquito Costa**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2011**

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

**Faculdade de Ciências e Tecnologia**

**Departamento de Química e Farmácia**

**Contraceptivos orais**

**Cátia Sofia Piriquito Costa**

**Tese orientada por Prof. Doutor Bruno Sepodes**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2011**

## Agradecimentos

---

Terminada uma etapa particularmente importante na minha vida, aproveito para expressar o meu profundo agradecimento a todos aqueles que com a sua boa vontade me apoiaram neste longo percurso e que me ajudaram à realização deste trabalho.

Ao Prof. Doutor Bruno Sepodes, pela sua disponibilidade e orientação prestada.

A todos os professores de curso que contribuíram para a minha formação académica e por todo o conhecimento adquirido.

À Dra. Vera Ribeiro pela dedicação e esforço prestados ao curso.

À Dra. Isabel Ramalinho pelo seu dinamismo e dedicação ao curso.

Aos meus amigos e colegas de curso; em especial, à Beta e à Inês Mendes, pela ajuda, apoio e boa disposição.

Às minhas colegas de trabalho pelo seu apoio, tolerância e amizade.

À minha família devo um agradecimento muito especial por todo o apoio e coragem.

Ao João por todo o apoio, ajuda e compreensão.

Este trabalho, é um profundo reconhecimento à descoberta e desenvolvimento dos contraceptivos orais que foram o instrumento da “primeira revolução” reprodutiva, na história da humanidade. Assim com um mundo de opções em aberto, hoje é permitido à mulher equilibrar uma educação, uma carreira profissional e uma família.

**Resumo**

---

**Contraceptivos Oraís**

O desenvolvimento da contraceção oral é uma das grandes revoluções médicas e sociais do século XX. <sup>1</sup>

Os contraceptivos orais impedem a gravidez graças às hormonas de síntese que interferem no desenvolvimento do ciclo. <sup>2</sup>

Desde que a “Food and Drug Administration” (FDA) aprovou os primeiros contraceptivos orais, têm sido feitos grandes avanços que procuram responder a novas exigências. Nem sempre a introdução dos novos contraceptivos orais é acompanhada de informação esclarecedora, que permita encontrar o lugar a que lhe pertence no amplo espectro do arsenal disponível. <sup>3,4</sup>

Tal como definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a contraceção deve ser eficaz, reversível, acessível e bem tolerada. O impacto potencial da utilização de estrogénios e de progestagénios para a contraceção tem sido tema de controvérsia durante os últimos 10 a 15 anos, especialmente em relação ao risco vascular (arterial e venoso), assim como ao risco carcinogénico.<sup>1</sup>Existem tanto riscos como benefícios em tomar estes contraceptivos, que têm de ser considerados, tendo em conta a história médica e familiar e o tipo de vida da mulher em questão. <sup>4</sup>

Os contraceptivos orais são os mais utilizados na actualidade do grande grupo de anticoncepcionais hormonais. O início cada vez mais precoce das relações sexuais e o maior acesso e interesse das mulheres para evitar gravidezes não desejadas obriga a uma actualização sobre o uso e a novos desenvolvimentos sobre a contraceção; e a planificação familiar é cada vez mais um motivo frequente das consultas de ginecologia.<sup>5</sup>

Torna-se então importante manter a informação sempre actualizada para uma melhor indicação destes medicamentos por parte dos profissionais de saúde e melhor utilização por parte das utentes.

**Palavras-chave:** Contraceptivos orais, Riscos, Benefícios, Informação actualizada, Profissionais de saúde.

**Abstract**

---

**Oral Contraceptives**

The development of the oral contraception is one of the majors medical and social revolutions of twentieth century. <sup>1</sup>

The oral contraceptives prevent the pregnancy due to synthesis hormones that interfer in the development of the cycle. <sup>2</sup>

Since the FDA approved the first oral contraceptives, great strides have been made seeking to meet new demands. Not always the introduction of new oral contraceptives is accompanied by explanatory information, allowing the place to find that it belongs in the broad spectrum of available arsenal. <sup>3,4</sup>

As defined by WHO, contraception should be effective, reversible, accessible and well tolerated. The potential impact of the use of estrogen and progestogen for contraception has been the subject of controversy during the past 10 to 15 years, especially in relation to vascular risk (arterial and venous) as well as the carcinogenic risk. There are both risks and benefits of taking oral contraceptives, which have to be considered, taking into account medical history and family and way of life of the woman concerned. <sup>4</sup>

Oral contraceptives are the most used in nowadays in the large group of hormonal contraceptives. The increasingly early onset of sexual intercourse and increased access and interest of women to avoid unwanted pregnancies requires an update on the use and new developments on contraception; and family planning is an increasingly common cause of consultations in gynecology. <sup>5</sup>

So it is important to keep the information always updated to provide a better indication of these medicines by health professionals and better use by users.

**Key-words:** Oral contraceptives, Risks, Benefits, Actualized information, Health professionals.

---

**Índice**

---

1. Introdução histórica dos contraceptivos orais .....	1
2. Dados epidemiológicos .....	2
2.1 A pílula anticoncepcional no mundo .....	2
2.2 Realidade portuguesa.....	3
2.3 Controlo da natalidade e planeamento familiar .....	3
3. Fisiologia e anatomia feminina.....	4
3.1 Anatomia .....	4
3.2 Fisiologia .....	4
3.2.1 Ciclo menstrual.....	4
4. Hormonas .....	8
4.1 Hormonas segregadas pelo ovário .....	8
4.1.1 Estrogénios .....	8
4.1.2 Progesterona .....	9
4.2 Hormonas de síntese.....	10
5. Mecanismo de acção geral dos contraceptivos orais .....	12
6. Tipos de contraceptivos orais .....	13
6.1 Contraceptivos orais combinados.....	13
6.1.1 Método combinado (monofásico).....	14
6.1.2 Método polifásico (bi ou trifásico) .....	14
6.2 Contraceptivos orais anti-androgénicos.....	14
6.3 Contraceptivos orais progestagénicos ou micropílulas progestativas .....	15
6.4 Método sequencial (abandonado).....	16
7. Indicações/benefícios terapêuticos .....	17
7.1 Gravidez.....	18
7.2 Problemas cutâneos .....	18

---

7.3 Osteoporose .....	19
7.4 Gravidez ectópica .....	20
7.5 Doença inflamatória pélvica.....	20
7.6 Síndrome pré-menstrual e transtorno disfórico pré-menstrual .....	20
7.7 Dismenorréia .....	21
7.8 Síndrome dos ovários poliquísticos.....	21
7.9 Quistos dos ovários.....	22
7.10 Doença mamária benigna .....	22
7.11 Endometriose .....	22
7.12 Cancro do endométrio .....	23
7.13 Cancro do ovário .....	23
7.14 Cancro colo rectal.....	24
7.15 Doenças auto-imunes.....	24
8. Interações medicamentosas.....	25
8.1 Antibióticos .....	26
8.2 Antifúngicos .....	28
8.3 Antiepiléticos.....	29
8.4 Anti-retrovirais .....	31
8.5 Antiácidos.....	33
8.6 Hipericão .....	33
9. Efeitos secundários/riscos associados .....	33
9.1 Efeitos adversos “menores”.....	34
9.2 Sistema respiratório .....	34
9.3 Sistema hepático .....	34
9.4 Sistema nervoso central.....	35
9.5 Sistema cardiovascular .....	35

---

9.5.1 Acidente vascular cerebral .....	35
9.5.2 Enfarte do miocárdio .....	36
9.5.3 Tromboembolismo venoso .....	37
9.6 Potencial efeito cancerígeno .....	38
9.6.1 Cancro cervical .....	39
9.6.2 Cancro da mama .....	39
9.6.3 Carcinoma hepatocelular .....	40
10. Contraceção e situações particulares .....	41
10.1 Diabetes mellitus .....	41
10.2 Idade .....	42
10.3 Hipertensão arterial.....	42
10.4 Dislipidémia .....	43
10.5 Doença cardíaca.....	44
10.6 Enxaqueca.....	44
10.7 Tabagismo .....	45
10.8 Gravidez.....	45
11. Novas gerações de compostos .....	46
11.1 Desogestrel .....	48
11.2 Gestodeno .....	49
11.3 Ciproterona .....	49
11.4 Cloromadinona .....	50
11.5 Dienogest.....	51
11.6 Drospirenona .....	52
12. Contraceção de emergência .....	57
12.1 Novo contraceptivo oral de emergência .....	60
12.2 Papel do farmacêutico .....	62

---

13. Conclusão .....	63
14. Bibliografia.....	65

### **Índice de Figuras**

---

Figura 1 - Ciclo menstrual .....	7
Figura 2 - Mecanismo de acção dos contraceptivos orais .....	12
Figura 3 - Gerações dos progestagénios .....	48

### **Índice de Tabelas**

---

Tabela 1 - Contraceptivos orais comercializados em Portugal: composição qualitativa e quantitativa .....	17
Tabela 2 - Conclusões de estudos comparativos entre contraceptivos orais de diferentes gerações .....	54
Tabela 3 - Contraceptivos orais de emergência existentes em Portugal .....	62

**Abreviaturas e siglas**

---

**FDA-** Food and Drug Administration

**OMS (WHO) -** Organização Mundial de Saúde

**RF-** Releasing Factors (Factores de Libertação)

**FSH-** Follicle Stimulating Hormone (Hormona Folículo-Estimulante)

**LH-** Luteinizing Hormone (Hormona Luteinizante)

**GnRH-** Gonadotropine Releasing Hormone (Hormona Libertadora de Gonadotrofinas)

**HCG-** Human Chorionic Gonadotropin (Gonadotrofina Coriônica Humana)

**LDL-** Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de Baixa Densidade)

**HDL-** High Density Lipoprotein (Lipoproteína de Alta Densidade)

**CBG-** Corticosteroid Binding Globuline (Globulina de Ligação de Corticosteróide)

**TBG-** Tiroxine Binding Globuline (Globulina de Ligação de Tiroxina)

**SHBG-** Sex Hormone Binding Globuline (Globulina de Ligação de Hormona Sexual)

**SPM-** Síndrome Pré-menstrual

**TDM-** Transtorno Disfórico Menstrual

**COX-2-** Cicloxigenase tipo II

**SOP-** Síndrome dos Ovários Poliquísticos

**IGF-1-** Insulin-like Growth Factor-1 (Factor de Crescimento do tipo Insulina-1)

**CYP P450-** Citocromo P450

**SNC-** Sistema Nervoso Central

**UGT-** Uridina 5-Difosfato -Glucuronosiltransferase

**HIV-** Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)

**AVC-** Acidente Vascular Cerebral

**TFPI-** Tissue Factor Pathway Inhibitor (Inibidor da Via do Factor Tecidual)

**APC-** Activated Protein C (Proteína C Activada)

**IARC-** International Agency for Research on Cancer

**HPV-** Human Papillomavirus (Vírus do Papiloma Humano)

**HbA1c-** Hemoglobina Glicosilada

**VLDL-** Very Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de Muito Baixa Densidade)

**MSRM-** Medicamento Sujeito a Receita Médica

**MNSRM-** Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

## 1. Introdução histórica dos contraceptivos orais

---

A ideia da contracepção vem desde as civilizações antigas. Quase todas as culturas usaram misturas à base de plantas para evitar a gravidez. Os cientistas têm estudado durante muitos anos estes medicamentos vegetais e verificaram que alguns mostraram conter hormonas ou substâncias que terão sido susceptíveis de provocar o aborto.<sup>6</sup>

Em 1920, iniciam-se as primeiras experiências que comprovam que derivados placentares e do corpo lúteo podem inibir a função ovárica. Em 1928 foi comercializado pela primeira vez um progestagénio para tratamento de perturbações da menopausa, com o nome de Progynon<sup>®</sup>. Por sua vez, em 1944, Bickenbach e Paulikovics suprimem intencionalmente pela primeira vez, a ovulação em mulheres usando diariamente 20 mg de progesterona.<sup>7</sup>

Em 1931, a “Ortho farmacêutica” introduziu a prescrição do controlo do nascimento. Foi então criada uma legislação que permitiu aos médicos informarem sobre a contracepção de forma legal.<sup>8</sup>

Em 1938, Inhoffen e Hohlweg sintetizaram 17-etiniltestosterona e em 1941 etinilestradiol; também no ano de 1941 o químico Russel Marker fez progesterona das raízes do inhame mexicano; estava desta forma o caminho aberto para o nascimento dos anticoncepcionais orais.<sup>8</sup>

Entretanto M.C.Chang verifica, em 1951, a inibição da ovulação de coelhas tratadas com estes novos esteróides sintéticos, o que foi relatado em 1953 no primeiro artigo sobre esta descoberta de Pincus e Chang.<sup>8</sup>

Os médicos, Carl Djerassi, Gregory Pincus e John Rock, foram muitas vezes associados à origem da pílula, no entanto foram as feministas Margaret Sanger e Katherine McCormick que envolveram Pincus na sua descoberta e Rock nos seus ensaios clínicos.<sup>9</sup>

Em meados da década de 50, os testes em grande escala com a pílula anticoncepcional foram um sucesso.<sup>8</sup>

Apesar dos rápidos avanços na investigação, o primeiro anticoncepcional oral só chega ao mercado em 1960; o Enovid-10<sup>®</sup> nos EUA e no ano seguinte a Anovlar<sup>®</sup> é lançada na Europa.<sup>7,3</sup>

A “Women’s Health and Urology Ortho farmacêutica” lançou as suas primeiras pílulas de controlo de nascimento no ano de 1963 e em 1965 a pílula anticoncepcional torna-se o principal método de contraceção reversível.<sup>8</sup>

Portugal foi um dos países pioneiros na aceitação do contraceptivo oral, em 1962, dois anos depois de ter sido aprovado pela FDA ao mesmo tempo que a Alemanha, depois da Grã-Bretanha e da Holanda, na Europa e da Argentina, Austrália e Indonésia.<sup>10</sup>

No ano de 1970, o uso da pílula anticoncepcional expandiu-se bastante. Quando os estudos concluíram que pequenas doses bastavam para evitar a concepção, a “Ortho farmacêutica” produziu contraceptivos orais de baixa dose assim como contraceptivos orais de progestagénios adequados a mulheres em fase de amamentação.<sup>8</sup>

Em 1988, a FDA reconheceu os potenciais benefícios do uso da pílula anticoncepcional, incluindo a diminuição do cancro dos ovários, do cancro do endométrio, da doença inflamatória pélvica, dos quistos dos ovários e da doença benigna da mama.<sup>10</sup>

## **2. Dados epidemiológicos**

---

### **2.1 A pílula anticoncepcional no mundo**

---

Os contraceptivos orais são os métodos contraceptivos mais prescritos e mais usados em todo o Mundo. Aproximadamente 12 milhões de mulheres dos EUA e mais de 100 milhões de mulheres em todo o mundo usam-nos.<sup>11</sup>

Em Portugal, a percentagem de mulheres que utiliza este método é de 32%, colocando-se acima de países como a França, a Espanha e a Itália; sendo a Áustria o país onde mais mulheres utilizam a pílula anticoncepcional.<sup>10</sup>

Esta tendência começou durante a segunda metade do século 20 e desde o início a utilização das contraceções modernas tem sido maior nos países industrializados do que em países em vias de desenvolvimento. Uma pesquisa recente acerca da distribuição de métodos contraceptivos em cinco países europeus (França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido) mostrou que 30% das mulheres usaram um contraceptivo oral, 20% utilizaram preservativo masculino e 11% utilizaram uma contraceção reversível de longo prazo. Relativamente às diferenças específicas de cada

país, os anticoncepcionais orais são mais utilizados em França, na Alemanha e no Reino Unido comparativamente com a Espanha e a Itália. A proporção de mulheres em cada país que utilizou um contraceptivo oral foi de 89% na Alemanha, 85% na França, 85% no Reino Unido, 55% em Espanha e 50% em Itália.<sup>12</sup>

## 2.2 Realidade portuguesa

---

Dados do Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge indicam que, em Portugal, a faixa etária que mais utiliza a pílula contraceptiva é a camada dos 20 aos 24 anos com 87,3 % de utilizadores. Entre a população dos 15 aos 55 anos que usa métodos contraceptivos, as preferências vão para a pílula anticoncepcional (65,9 %), seguindo-se o preservativo (14 %) e o dispositivo intra-uterino (8,8 %).<sup>13</sup>

Actualmente um estudo efectuado sobre as práticas contraceptivas das mulheres portuguesas, concluiu que, no momento da realização do questionário, cerca de 70% das inquiridas estavam a tomar a pílula anticoncepcional, que este é o método que mais confiam e que é comum a toma por mais de 5 anos consecutivos. Foi ainda possível concluir que 13,3% das inquiridas já tinham tomado a pílula do dia seguinte.<sup>4</sup>

## 2.3 Controlo da natalidade e planeamento familiar

---

O consenso geral, de que as pessoas querem cada vez mais, famílias mais pequenas, e têm tido sucesso nesse sentido, promove a difusão dos programas de planeamento familiar.<sup>12</sup>

Em Portugal foi fundada a Associação para o Planeamento da Família com o objectivo de evitar tanto as gravidezes indesejadas como os abortos clandestinos.

De acordo com o Programa de Acção da Conferência Internacional sobre População e Desenvolvimento (Cairo-1994), o conceito de Saúde Reprodutiva implica que as pessoas possam ter uma vida sexual satisfatória e segura, que tenham a capacidade de se reproduzir e decidir quando e com que frequência o fazem. Esta última condição pressupõe o direito de homens e mulheres de serem informados e terem acesso a métodos de planeamento familiar da sua escolha.

Os Direitos Sexuais e Reprodutivos baseiam-se nos Direitos Humanos, como o direito à vida, o direito à educação, o direito à liberdade ou o direito à saúde sexual e reprodutiva.<sup>14</sup>

A atenção à saúde sexual e reprodutiva, assim como o acesso a informações e serviços de planeamento familiar, são reconhecidos não apenas como uma intervenção essencial para a melhoria da saúde dos homens, mulheres e crianças mas também como um direito humano. Todos os indivíduos têm direito ao acesso, escolha e aos benefícios do progresso científico na selecção dos métodos do planeamento familiar.<sup>15</sup>

### **3. Fisiologia e anatomia feminina**

---

#### **3.1 Anatomia**

---

A maioria dos órgãos reprodutores da mulher encontra-se na sua bacia (ou pélvis): o útero, as trompas de Falópio, os ovários, a vagina e o colo do útero. Os ovários produzem óvulos que chegam ao útero, através das trompas de Falópio. O óvulo é “sugado” para dentro da abertura da trompa por meio de prolongamentos (fimbrias). Uma vez no interior da trompa, este é impelido para o útero através de cílios.<sup>6</sup>

O útero é uma massa muscular de forma triangular. Trata-se de um corpo escavado, destinado a albergar uma gravidez e prolonga-se transversalmente pelas trompas, na extremidade das quais se situam os ovários.<sup>6,16</sup>

A cavidade uterina é forrada por uma mucosa chamada endométrio; este é muito sensível à acção das hormonas ováricas. Entretanto, a vagina e o colo do útero proporcionam uma via para os espermatozóides atingirem o útero e fecundar um óvulo.<sup>6,16</sup>

Os ovários, de forma oval, estão situados do lado direito e esquerdo do útero, ao qual estão ligados através das trompas. Os ovários contêm numerosos folículos ováricos e cada folículo contém um oócito (futuro óvulo).<sup>16</sup>

#### **3.2 Fisiologia**

---

##### **3.2.1 Ciclo menstrual**

---

A expressão “ciclo menstrual” refere-se, tecnicamente às alterações cíclicas ocorrentes nas mulheres sexualmente maduras e não grávidas e que culminam com a menstruação. Desde a puberdade até à menopausa, o conjunto do aparelho genital apresenta transformações cíclicas que se repetem mensalmente designadas por ciclo

---

menstrual. Estes fenómenos cíclicos têm como finalidade preparar cada mês o organismo feminino para uma possível gravidez.<sup>17,16</sup>

O ciclo menstrual tem em média 28 dias de duração, embora possa ser tão curto como 18 dias em algumas mulheres e tão longo como 40 dias noutras.<sup>14</sup> Este ciclo começa no primeiro dia da menstruação (período de hemorragia moderada derivada do desprendimento da parede uterina e dura aproximadamente 4 ou 5 dias) e termina no primeiro dia da menstruação seguinte.<sup>17,2</sup>

A ovulação acontece à volta do 14º dia de um ciclo de 28 dias de duração, embora o momento da ovulação varie de indivíduo para indivíduo e para a mesma mulher possa variar de um ciclo menstrual para o outro.<sup>17</sup>

O conjunto destes fenómenos cíclicos está sob uma dependência essencialmente hormonal, cuja direcção é assegurada pelo eixo hipotálamo-hipofisário. O hipotálamo funciona como um centro de coordenação, transmitindo as suas ordens à hipófise, através de hormonas particulares, os Factores de Libertação (RF). Por sua vez, a hipófise transmite as ordens aos ovários através de hormonas específicas, as gonadotrofinas hipofisárias (também designadas por gonadoestimulinas), as quais: Hormona Folículo-Estimulante (FSH) e Hormona Luteinizante (LH). Os ovários sob a influência da estimulação hipofisária, segregam as hormonas ováricas: estrogénios e progesterona. Por fim, estas hormonas vão actuar ao nível do útero e vagina e, por outro lado, exercem uma acção reguladora por *feedback* sobre o eixo hipotálamo-hipofisário. Por fim o útero e a vagina sofrem ciclicamente alterações características, sob a influência das secreções ováricas.<sup>18</sup>

### 3.2.1.1 Ciclo ovárico

---

A expressão “ciclo ovárico” refere-se especificamente aos fenómenos que ocorrem, de modo regular, nos ovários das mulheres (não grávidas), durante o ciclo menstrual. Estes fenómenos são controlados pela libertação de hormonas do hipotálamo e da adeno-hipófise; são estes:<sup>17</sup>

- Ciclo ovulatório

Este ciclo compreende as seguintes fases:

- Fase pré-ovulatória

Os níveis crescentes de progesterona e estrogénios levam à libertação da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo que vai actuar na hipófise. Esta

liberta FSH e LH, que por via sanguínea actuam nos ovários originando a maturação dos folículos. Normalmente surgem vários folículos ováricos (cada um com um ócito) cujas células da granulosa excretam estrogénios em quantidades crescentes durante a 1ª fase do ciclo (fase proliferativa). Estes estrogénios actuam por *feedback negativo* na hipófise, originando uma redução progressiva da libertação de LH e FSH. Este folículo produz níveis cada vez mais elevados de estrogénios, que em altas concentrações, convertem o *feedback negativo* em *feedback positivo* levando ao início do espessamento do endométrio uterino, bem como à excreção em massa de LH e FSH. Progressivamente, à medida que se aproxima a data da ovulação, a secreção de FSH vai diminuir, enquanto ao contrário aumenta a secreção de LH, a outra gonadotrofina hipofisária.<sup>19,17</sup>

O aumento do nível de estrogénios na fase pré-ovulatória tem um papel extremamente importante na regulação das gonadotrofinas hipofisárias.<sup>18</sup>

- Fase ovulatória

A ovulação está sob a dependência do pico de LH.

À medida que se dá a maturação folicular, o nível dos estrogénios aumenta progressivamente para apresentar um verdadeiro pico pré-ovulatório.<sup>19</sup>

Nesta fase dá-se o pico de LH que despoleta a ruptura do folículo e inicia consequentemente, a ovulação.<sup>19,18</sup>

A ovulação tem, geralmente, lugar 18 a 24 horas após o começo do pico de LH. O nível de LH torna a baixar para um valor inferior ao da fase pré-ovulatória, algumas horas após a ovulação.<sup>18</sup>

Algumas horas após o início do pico de LH, mas antes da ruptura folicular, ou seja, após a ovulação, produz-se uma queda brutal do nível de estrogénios e o aparecimento discreto da secreção de progesterona.<sup>18,17</sup>

Ao que parece, o nível crescente de progesterona, após a ovulação tem nesse momento uma acção inibidora (*feedback negativo*) com papel de relevo na descida pós-ovulatória de LH. Parece com efeito, que a progesterona desde que atinja um certo nível, tem uma acção inibidora directa sobre o eixo hipotálamo-hipofisário.<sup>18</sup>

- Fase pós-ovulatória

Esta fase é denominada por processo de luteinização.

Após a ovulação e na ausência de LH, o folículo vazio transforma-se em corpo lúteo (corpo amarelo). O corpo lúteo continua a produzir estrogénios mas sintetiza

sobretudo progesterona que se liga aos receptores do endométrio uterino. As células do endométrio hipertrofiam e tornam-se secretoras (fase secretora do ciclo uterino).<sup>18,19</sup>

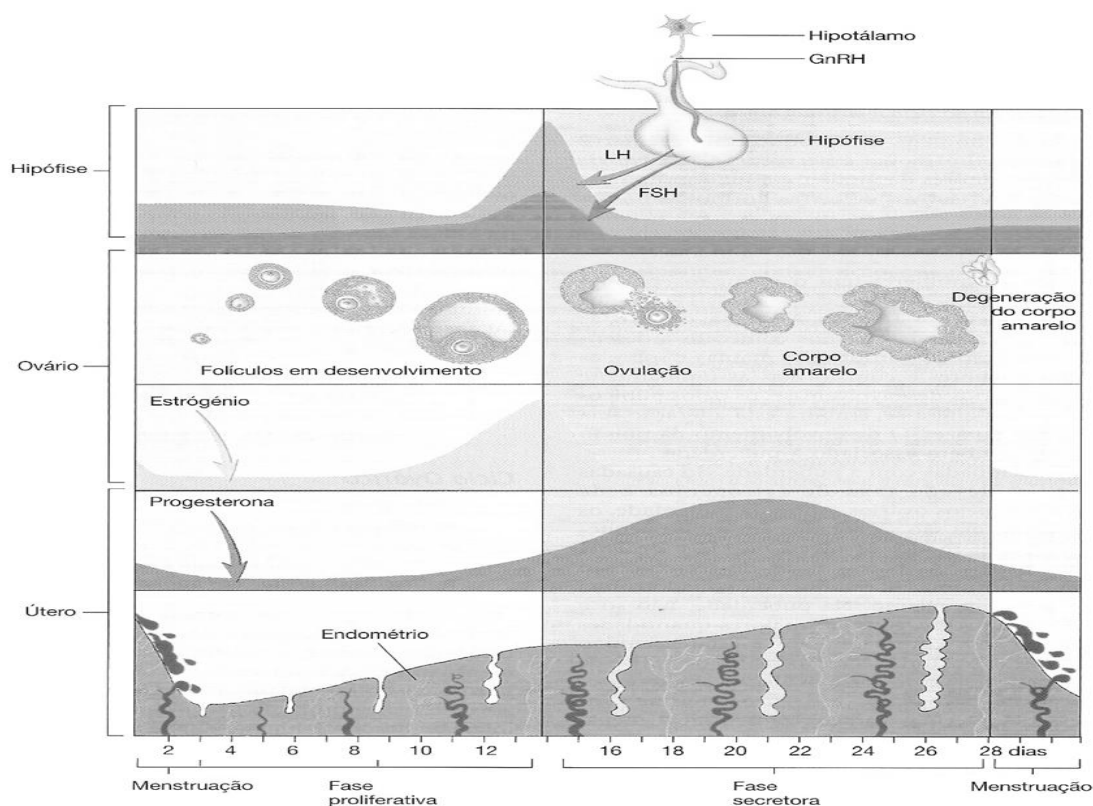
Ainda que o nível de LH pós-ovulatório diminua sob o efeito da produção crescente de progesterona, esse nível permanece suficiente e necessário à prossecução de uma evolução normal do corpo amarelo (14 dias). No caso de gravidez, o aparecimento de Hormona Gonadotrofina Coriónica (HCG), de origem placentária, vem substituir a LH e assegurar a sobrevivência do corpo amarelo até que a sua acção possa ser substituída pelas hormonas placentárias. Assim, os níveis sanguíneos de estrogénio e de progesterona não diminuem e a menstruação não ocorre.<sup>18,17</sup>

As hormonas produzidas pelo corpo lúteo, por *feedback negativo*, vão baixar os níveis de FSH e LH e, conseqüentemente, o corpo lúteo degenera ao fim de 5 a 6 dias e cessa a produção de hormonas esteróides.<sup>18,19</sup>

O muco cervical torna-se mais permeável ao esperma.<sup>19,17</sup>

A fase luteínica é marcada pelo aparecimento de uma secreção importante de progesterona e por um aumento nítido da secreção dos estrogénios.<sup>18</sup>

Segue-se então a menstruação.<sup>19</sup>



**Figura 1 - Ciclo menstrual.** As diversas linhas traduzem as alterações nos níveis sanguíneos hormonais, o desenvolvimento dos folículos e as alterações do endométrio durante o ciclo. ( De Seeley, R. R; Stephens, T. D, Tape P).<sup>17</sup>

- Menstruação

A menstruação corresponde a uma hemorragia que surge ciclicamente. A menstruação começa e termina um ciclo menstrual e surge geralmente de 28 em 28 dias.<sup>2</sup>

A presença da menstruação significa que o óvulo não foi fecundado e sendo assim a parede uterina que o iria receber desintegra-se e é eliminada.<sup>2</sup>

### 3.2.1.2 Fecundação e nidação

---

O óvulo entra nas trompas de Falópio e deve encontrar os espermatozóides dentro de 12 a 24 horas para a fecundação.<sup>20</sup> A fecundação é realizada pela penetração do espermatozóide (célula germinal masculina) no óvulo (célula germinal feminina).<sup>16</sup>

Se a fertilização ocorrer, o blastocisto desloca-se através da trompa de Falópio em 3 dias e entra no útero ao 17º ou 18º dia do ciclo menstrual.<sup>20</sup>

A nidação, ou seja, a penetração do blastocisto entre as células da mucosa uterina, tem lugar por volta do 5º ou do 6º dia a seguir à fecundação; esta é possível graças a células especiais do ovo que já se especializaram ou diferenciaram, sendo que as células trofoblásticas do pólo de implantação são importantes na formação da placenta, enquanto que as outras células vão formar o embrião.<sup>16</sup>

## 4. Hormonas

---

### 4.1 Hormonas segregadas pelo ovário

---

#### 4.1.1 Estrogénios

---

Os estrogénios são necessários à harmoniosa maturação feminina. Estes são segregados permanentemente, desde a puberdade até à menopausa, pelos folículos ováricos. São estes, o estradiol e a estrona, sendo o estradiol o mais importante.<sup>2,6</sup>

A função principal do estrogénio é efectuar o desenvolvimento dos órgãos sexuais femininos; das mamas, do padrão de pilosidade nas mulheres e da distribuição da gordura pelo corpo. Muitas fases do ciclo menstrual são dirigidas pelo estrogénio. Ao nível do útero, este estimula o crescimento do endométrio no início do ciclo e move as fímbrias na direcção do folículo ovárico, para ajudar a guiar o óvulo para dentro da trompa. Favorece a contracção muscular, contribuindo assim para a descida do óvulo até

entrar no útero. A meio do ciclo, é responsável pelo aumento da libido e também torna o muco cervical particularmente favorável para os espermatozóides.<sup>6,17</sup>

Os estrogénios facilitam a expansão da vagina na gravidez e também lhe dão a elasticidade necessária para o coito. Estes causam igualmente retenção de água, devido à retenção de sal e estimulam o fígado a produzir um certo número de substâncias.<sup>6</sup>

Os efeitos dos estrogénios sobre a remodelação óssea são em parte exercidos directamente no tecido ósseo (onde existem receptores) e em parte por efeito sobre o metabolismo da vitamina D.<sup>21</sup>

Os estrogénios em doses elevadas aumentam a coagulabilidade sanguínea, por alterações nos factores reguladores de coagulação, como o aumento dos níveis circulantes dos factores II, VII, IX, X e do fibrinogénio (I) e diminuição da antitrombina III (principal inibidor plasmático da trombina). Estas alterações podem explicar o aumento da incidência de fenómenos tromboembólicos observados sob a estrogénioterapia.

Por outro lado estão descritos efeitos benéficos sobre as lipoproteínas: ligeira redução das Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL) e do colesterol total, a par de uma elevação da concentração das Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL). Estas alterações podem contribuir para uma menor incidência da doença coronária na mulher pré-menopáusicas. Segundo alguns estudos, a progesterona apresenta efeitos opostos sobre o lipidograma.<sup>21</sup>

Os estrogénios aumentam ainda a síntese de algumas proteínas transportadoras, tais como a Globulina de Ligação de Corticosteróide (CBG), a Globulina de Ligação de Tiroxina (TBG), a Globulina de Ligação de Hormona Sexual (SHBG) e a transferrina.<sup>21</sup>

Os estrogénios actuam ao nível da adeno-hipófise, promovendo um *feedback positivo* antes da ovulação do que resulta o aumento das secreções LH e FSH. Além disso juntamente com a progesterona provoca um *feedback negativo* no hipotálamo e na adeno-hipófise após a ovulação, de que resulta a diminuição das secreções de FSH e LH.<sup>17</sup>

#### 4.1.2 Progesterona

---

A progesterona é o progestagénio mais importante no homem. Esta é sintetizada a partir do colesterol nos ovários (corpo lúteo), placenta, testículos e córtex supra-renal e

apresenta importantes acções hormonais pois trata-se de um precursor dos estrogénios, dos androgénios e dos corticosteróides.<sup>21</sup>

Esta hormona que tem origem no corpo lúteo é a principal responsável pela preparação do corpo para a gravidez; tal como os estrogénios e desempenha um papel importante no ciclo menstrual, especialmente na segunda metade deste, onde a sua função principal é contribuir para a sobrevivência da gravidez ao manter a espessura do revestimento do útero. Esta provoca hipertrofia das células endometriais e actividade secretora das glândulas uterinas e faz com que o muco cervical seja mais espesso, tornando mais difícil que os espermatozóides penetrem nele; ao nível das glândulas mamárias provoca desenvolvimento glandular mamário.<sup>6,17</sup>

Outro contraste relativamente aos estrogénios é o facto de ter tendência a causar perda de sal pelo organismo e, portanto, perda de água. Como a progesterona natural é destruída no estômago, não são possíveis doses orais, logo a pílula anticoncepcional não pode conter progesterona natural; em vez disso esta contém uma variedade sintética que é o progestagénio.<sup>4,14</sup>

A progesterona actua ao nível da adeno-hipófise; associada aos estrogénios provoca *feedback negativo* no hipotálamo e na adeno-hipófise, após a ovulação, de que resultam secreções diminuídas de LH e de FSH.<sup>17</sup>

Finalmente, a progesterona também pode perturbar as funções secretoras e movimentos peristálticos das trompas de Falópio.<sup>22</sup>

## 4.2 Hormonas de síntese

---

Os progestagénios, que são substâncias sintéticas (análogos sintéticos da progesterona), têm semelhanças e diferenças com a progesterona.

De entre os diversos progestagénios sintéticos, os que mais se assemelham à progesterona são: medroxiprogesterona, megestrol e dimetisterona e têm fraca actividade androgénica. Os compostos; noretinodrel, linestrenol, noretindrona, etinodiol e norgestrel, são eficazes como inibidores gonadotróficos e têm actividade estrogénica mais marcada.<sup>21,23</sup>

Quando administrado em doses adequadas, um progestagénio inibe a fertilidade por inibir a ovulação. Esta acção é exercida principalmente ao nível do hipotálamo, onde fisiologicamente a progesterona diminui o número de pulsos de LH.<sup>23</sup>

Em estudos de endocrinologia verificou-se que alguns progestagénios de síntese fixam-se com mais força aos receptores celulares do que a própria progesterona. Certos progestagénios de síntese, por exemplo, fixam-se não só ao receptor da progesterona (o seu alvo), mas também ao receptor da testosterona, que é a hormona masculina. A sua utilização provocará então efeitos secundários incómodos: crescimento de pêlos, aparecimento de borbulhas de acne, queda do cabelo, porque são próprios à hormona masculina e não à progesterona. Isto acontece porque os progestagénios antagonizam a subida de SHBG causada pelos estrogénios. Esta SHBG tende a “absorver” a testosterona e os progestagénios circulantes, reduzindo assim os seus efeitos androgénicos. Deste modo estrogénio e progestagénio actuam um contra o outro. Quando postos em conjunto, como acontece na pílula combinada, o que for mais forte dos dois (porque a dosagem é mais alta ou a potência é maior) determinará o efeito final dum dada pílula anticoncepcional.

Contudo, nestes últimos anos os cientistas têm produzido uma nova “geração” de progestagénios que possibilitaram a eliminação dos aspectos “masculinos” indesejados dos mesmos, evitando desta forma a disputa constante entre estrogénio e progestagénio.<sup>6</sup>

Em geral, a progesterona pode induzir dois tipos de efeitos adversos: alterações no metabolismo e irregularidades na hemorragia. Considerando que os compostos mais recentes parecem ter superado os efeitos ao nível do metabolismo, a segunda permanece intocada; o bom controlo do ciclo pode ser alcançado apenas com os anticoncepcionais combinados.<sup>23</sup>

Os progestagénios poderão ter como efeitos secundários o aumento de peso, visto poderem aumentar o apetite (já os estrogénios aumentam o peso mas por aumento da retenção de água). Em certas mulheres, estes progestagénios poderão diminuir a libido, assim como elevam o colesterol LDL e baixam o colesterol HDL.<sup>6</sup>

Os progestagénios utilizados hoje diferem muito na sua farmacocinética. Em geral, após a ingestão estes compostos são rapidamente absorvidos e distribuídos de forma que o pico das concentrações séricas seja alcançado entre 1 e 4 horas.<sup>23</sup>

Existe hoje no mercado uma grande variedade de contraceptivos orais que contêm estrogénios e/ou progestagénios. Os progestagénios em uso clínico pertencem a diferentes famílias químicas principais: derivados da 19-nortestosterona (levonorgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodeno, dienogest), derivados da espironolactona

(drospirenona) e derivados de nor-pregnanos (acetato de ciproterona e acetato de cloromadinona).<sup>7,23,21</sup>

## 5. Mecanismo de acção geral dos contraceptivos orais

Os contraceptivos orais podem impedir a concepção de diferentes formas. Estes contraceptivos recorrem ao sistema de *feedback negativo* para prevenir a ovulação e/ou implantação do ovo.

Os estrogénios e progestagénios sintéticos atingem o hipotálamo e a hipófise, via corrente sanguínea, e provocam uma diminuição da libertação de GnRH pelo hipotálamo e consequente diminuição da libertação da FSH e LH pela hipófise. Os níveis baixos de FSH resultantes vão inibir o desenvolvimento folicular (efeito anovulatório) impedindo o aumento fisiológico dos níveis de estrogénios, logo o endométrio desenvolve-se pouco.

Os níveis baixos de progestagénios no organismo resultantes da toma diária da pílula anticoncepcional evitam o pico de LH (por *feedback negativo*) sem o qual a ovulação não ocorre, tornando também o endométrio uterino desfavorável à nidação. Para além disso, o muco cervical mantém-se espesso o que dificulta a penetração dos espermatozóides.<sup>19,21,16</sup>

Os contraceptivos à base de progestagénios isolados podem abolir o ciclo ovárico (anovulação) se a dose for relativamente elevada, conduzindo igualmente à atrofia ovárica e do endométrio. Em doses reduzidas podem apenas alterar o endométrio e o muco cervical.<sup>16</sup>

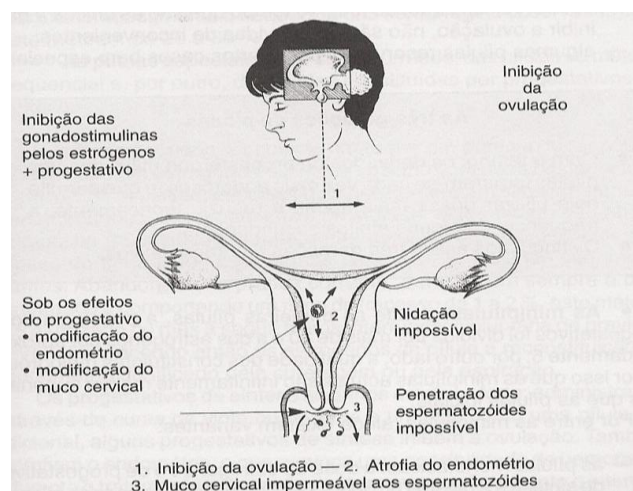


Figura 2 - Mecanismo de acção dos contraceptivos orais (De Rozenbaum H).<sup>16</sup>

---

## 6. Tipos de contraceptivos orais

---

As pílulas anticoncepcionais combinadas são compostas por estrogénios e progestagénios (monofásicas, bifásicas, trifásicas) e as micropílulas progestativas são compostas apenas por progestagénio.<sup>4</sup>

### 6.1 Contraceptivos orais combinados

---

Os contraceptivos orais combinados estão entre os meios reversíveis mais eficazes utilizados no planeamento familiar e são os mais usados.<sup>22</sup> São caracterizados por terem na sua composição duas hormonas diferentes: estrogénio e progestagénio. As doses e tipo de estrogénio e progestagénio utilizado variam com o medicamento. São os contraceptivos orais mais eficazes porque inibem a ovulação de forma constante em cerca de 90 a 95% dos ciclos menstruais, tendo sido descrita uma taxa de falha de apenas 0,3% no primeiro ano de toma, quando tomados correctamente. Estes contraceptivos além de suprimirem a ovulação, resultando da inibição dos estrogénios e progesterona, exercem uma acção ao nível do espessamento do muco cervical, o que dificulta o percurso dos espermatozóides até à trompa de Falópio.<sup>24,22</sup>

Existem dois tipos principais de contraceptivos orais combinados:

- Normodoseada

Estes contraceptivos orais são compostos pela associação de estrogénio (etinilestradiol a 0,050 mg) e progestagénio.<sup>2</sup>

- Minipílula (pílulas anticoncepcionais de baixa dosagem)

Esta pílula anticoncepcional possui uma dosagem mais fraca de estrogénio (etinilestradiol 0,015 mg a 0,050 mg).<sup>2</sup>

As minipílulas actuais são melhor toleradas que as pílulas anticoncepcionais iniciais.<sup>16</sup>

Este é o contraceptivo mais seguro; reduz as dores mamárias provocadas pela micropílula, diminui os riscos de infecção das trompas e da mucosa uterina, impede a formação de quistos ováricos, tem um efeito benéfico nos tumores benignos do seio; diminuindo os riscos de quistos, protege do cancro do endométrio (mucosa uterina) e do ovário.<sup>2</sup>

Porém esta pílula anticoncepcional tem como inconvenientes: náuseas, possível aumento do peso, riscos cardiovasculares acrescidos, risco de hipertensão arterial, risco

de efeitos secundários no metabolismo glucídico, risco de aumento da taxa de colesterol e de todos os triglicéridos no sangue, é pouco indicada no caso de tromboembolismo venoso e não permite o aleitamento.<sup>2</sup>

### 6.1.1 Método combinado (monofásico)

---

Este método utiliza uma associação em dose baixa e fixa de estrogénio (etinilestradiol 0,015 a 0,03 mg) e um progestagénio ao longo de todo o ciclo, e tem uma taxa de eficácia de 99 a 100%.<sup>21</sup>

Tomam-se durante 21 dias consecutivos a que se segue habitualmente, um intervalo livre de 7 dias.<sup>24</sup>

### 6.1.2 Método polifásico (bi ou trifásico)

---

Este é um método misto em relação ao combinado e ao sequencial. À semelhança do método combinado, utiliza sempre uma associação de estrogénio em baixa dosagem (etinilestradiol 0,03 a 0,04 mg) e um progestagénio; porém varia em 2 ou 3 fases ao longo do ciclo a dose do progestagénio.<sup>21</sup>

O método polifásico pode ser bifásico ou trifásico:

- Bifásicos

Estes contraceptivos contêm um progestagénio ao qual se associa o etinilestradiol, assegurando uma fase estrogénica durante os primeiros 7 dias, seguida de uma fase progestagénica até ao final da toma. As doses de estrogénio e progestagénio aumentam no decurso do ciclo.<sup>24,2</sup>

- Trifásicos

Os contraceptivos trifásicos contêm quantidades variáveis de hormonas (etinilestradiol e um progestagénio) para serem tomados ao longo do ciclo, variando a concentração sobretudo de progestagénios. Têm um predomínio de estrogénios durante a primeira fase do ciclo tentando assim, mimetizar o ciclo hormonal normal, enquanto a dosagem do progestagénio aumenta progressivamente na segunda parte do ciclo.<sup>24,2</sup>

## 6.2 Contraceptivos orais anti-androgénicos

---

Este tipo de contraceptivos actua principalmente por bloqueio dos receptores androgénios em órgãos alvo, mas também reduzem a actividade da 5 $\alpha$ -redutase da pele, que é a enzima responsável por converter testosterona em androgénios mais potentes

(5 $\alpha$ -dihidrotestosterona), em glândulas sebáceas e folículos capilares. O acetato de cloromadinona, o acetato de ciproterona e o dienogest são potentes progestagénios activos, que têm actividade anti-androgénica. O acetato de cloromadinona e o acetato de ciproterona também suprimem a secreção da gonadotrofina, reduzindo assim a produção de androgénios adrenais ao nível do ovário.<sup>25</sup>

Estes contraceptivos orais são apenas indicados no tratamento de doenças androgénico-dependentes na mulher (excepto na puberdade), tais como acne, em especial as suas formas acentuadas e as que são acompanhadas de seborreia, inflamação ou formação de nódulos, alopecia androgénica, formas ligeiras de hirsutismo e, também na contracepção de mulheres que sofrem destas doenças. O acetato de ciproterona em especial, não deve ser utilizado exclusivamente como anticoncepcional fora destas indicações.<sup>26</sup>

Este tipo de contraceptivos que contêm progestagénios anti-androgénicos providenciam uma alta e efectiva contracepção com um excelente controlo do ciclo. Além disso são geralmente bem tolerados, apresentando os mesmos efeitos adversos que os outros contraceptivos orais (dores de cabeça, tensão mamária e náuseas), assim como efeitos na libido por serem anovulatórios. Estes contraceptivos não têm efeitos clínicos relevantes nas funções metabólicas do fígado.<sup>26</sup>

### 6.3 Contraceptivos orais progestagénicos ou micropílulas progestativas

---

Neste método usa-se apenas um progestagénio em pequenas doses e que é tomado ininterruptamente.<sup>21,2,16</sup>

Este método é indicado a mulheres às quais é contra-indicado a toma de estrogénios, como é o caso das mulheres em fase de amamentação.<sup>3</sup>

As perturbações menstruais são frequentes e são a causa mais comum para a interrupção do seu uso.<sup>3</sup>

Este método contraceptivo não bloqueia consistentemente a ovulação (a qual ocorre em apenas 50 % dos ciclos) mas inibe parcialmente a secreção das gonadotrofinas hipofisárias em certas mulheres criando assim um desequilíbrio hormonal permanente.<sup>16</sup> Estes progestagénios têm uma acção predominantemente local em que ocorre espessamento do muco, atrofia da mucosa uterina e diminuição do poder de penetração do espermatozóide no óvulo.<sup>2</sup>

É um método muito menos seguro que os outros (minipílulas) dado que um esquecimento mesmo de algumas horas, pode ser uma causa de fracasso. Mesmo sem esquecimento o risco de gravidez é de aproximadamente 2 a 4 %, além disso estas gravidezes são por vezes extra-uterinas.<sup>16</sup> Tem ainda como inconvenientes, menstruações irregulares que podem surgir 2 vezes por mês ou até mesmo de 2 em 2 ou de 3 em 3 meses; assim como tensão mamária, maior frequência de pequenos quistos ováricos foliculares e a obrigatoriedade de ingestão a horas fixas.<sup>2</sup>

Contudo este método não tem efeitos secundários, como náuseas, aumento de peso, problemas venosos, não tem efeitos metabólicos no colesterol e nos glúcidos; indicada para mulheres que têm altos riscos vasculares e que sofrem de hipertensão, indicada para as mulheres diabéticas e permite o aleitamento.<sup>2</sup> Além disso pode ser uma opção para mulheres que sofrem de dismenorréia (provocada pelos estrogénios).<sup>27</sup>

#### 6.4 Método sequencial (abandonado)

---

O método sequencial consiste em tomar primeiramente pílulas que contêm um estrogénio de síntese sozinho com dose bastante forte para inibir a ovulação, depois pílulas que contenham simultaneamente um estrogénio e um progestagénio de síntese.<sup>16</sup> Este método bloqueia a ovulação mas não atrofia a mucosa da cavidade uterina e não modifica o muco cervical, e as doses de estrogénio necessárias para inibir a ovulação são importantes.<sup>2,16</sup>

Devido à menor eficácia, e aos efeitos adversos resultantes da maior dose de estrogénios usados isoladamente no início do ciclo, estes compostos foram removidos do mercado, e substituídos pelo método polifásico.<sup>21</sup>

Tabela 1 – Contraceptivos orais comercializados em Portugal: composição qualitativa e quantitativa

Nome Comercial	Composição
<i>Contraceptivos Orais Combinados Monofásicos</i>	
Miranova <sup>®</sup>	Levonorgestrel (0,10mg) + Etinilestradiol (0,02mg)
Microginon <sup>®</sup>	Levonorgestrel (0,15mg) + Etinilestradiol (0,03mg)
Marvelon <sup>®</sup>	Desogestrel (0,15mg) + Etinilestradiol (0,03mg)
Mercilon <sup>®</sup>	Desogestrel (0,15mg) + Etinilestradiol (0,02mg)
Microgeste <sup>®</sup> e Minesse <sup>®</sup>	Gestodeno (0,06mg) + Etinilestradiol (0,015mg)
Minigeste <sup>®</sup> , Estinette <sup>®</sup> , Harmonet <sup>®</sup> e MG	Gestodeno (0,075mg) + Etinilestradiol (0,02mg)
Gynera <sup>®</sup> , Minulet <sup>®</sup> , Effiplex <sup>®</sup> e MG	Gestodeno (0,075mg) + Etinilestradiol (0,03mg)
Belara <sup>®</sup> e Libeli <sup>®</sup> (*)	Cloromadinona (2mg) + Etinilestradiol (0,03mg)
Valette <sup>®</sup> e Qlaira <sup>®</sup> (*)	Dienogest (2mg) + Etinilestradiol (0,03mg)
Yasmin <sup>®</sup> (*)	Drospirenona (3mg) + Etinilestradiol (0,03mg)
Yasminelle <sup>®</sup> e Yaz <sup>®</sup> (*)	Drospirenona (3mg) + Etinilestradiol (0,02mg)
<i>Contraceptivos Orais Combinados Bifásicos</i>	
Gracial <sup>®</sup>	Desogestrel (0,025mg/0,125mg) + Etinilestradiol (0,040mg/0,030mg)
<i>Contraceptivos Orais Combinados Trifásicos</i>	
Tri-Gynera <sup>®</sup> e Tri-Minulet <sup>®</sup>	Gestodeno (0,05mg/0,07mg/0,1mg) + Etinilestradiol (0,03mg/0,04mg/0,03mg)
Trinordiol <sup>®</sup>	Levonorgestrel(0,05mg/0,075mg/0,125mg) + Etinilestradiol (0,03mg/0,04mg/0,03mg)
<i>Contraceptivos Orais Combinados Anti-Androgénicos</i>	
Diane-35 <sup>®</sup> e MG	Acetato de ciproterona (2mg) + Etinilestradiol (0,035mg)
<i>Contraceptivos Orais Progestagénicos</i>	
Cerazette <sup>®</sup>	Desogestrel (0,075mg)

(\*)Estes Contraceptivos Orais Combinados são Monofásicos, no entanto também são considerados Contraceptivos Orais Combinados Androgénicos. *Adaptado do boletim Farmácia Prática (nº29, Junho de 2010)-Especial Contraceção Oral.* <sup>24</sup>

## 7. Indicações/benefícios terapêuticos

Além da regulação reversível da fertilidade, outros efeitos benéficos dos anticoncepcionais orais estão bem documentados. Destes efeitos destacam-se: a redução da frequência das gravidezes indesejadas, dos abortos, da gravidez extra-uterina, da endometriose, dos quistos e do cancro epitelial do ovário, do cancro do endométrio, das lesões benignas da mama, assim como uma menor taxa de anemia, da metrorragia, da hipermenorreia, da síndrome pré-menstrual e da dismenorréia. Outros benefícios

incluem ainda, a regulação do ciclo menstrual e a hiperplasia do endométrio. Para além do tratamento destas doenças ginecológicas os contraceptivos orais são também usados em doenças dermatológicas.<sup>22,6,28,7</sup>

### 7.1 Gravidez

---

A prevenção da gravidez é o benefício mais importante dos contraceptivos orais. A sua eficácia é superior a 99% quando usados de forma correcta e constante, sendo ainda seguros para quase todas as mulheres.<sup>29,6</sup>

A eficácia dos contraceptivos orais mede-se através do índice de Pearl, que reflecte a percentagem de gravidezes num ano em cem mulheres que utilizam um determinado método contraceptivo. O índice de Pearl para os contraceptivos orais é muito baixo, entre 0,12 e 0,34.<sup>30</sup>

### 7.2 Problemas cutâneos

---

Um assunto importante para muitas mulheres jovens é o problema de pele. A acne vulgar é a doença de pele mais comum, que afecta aproximadamente 85% das pessoas entre os 12 e os 25 anos de idade em algum momento e os contraceptivos orais são uma opção valiosa para o tratamento de mulheres com acne. O uso de contraceptivos orais pode ser considerado para todo o espectro de gravidade da acne tanto para acne leve a moderada, bem como hirsutismo em mulheres saudáveis.<sup>29,31,28</sup>

É bem conhecido que os androgénios na unidade pilosebácea promovem problemas de pele como acne, seborréia, hirsutismo e alopecia androgénica. Os receptores de androgénios estão localizados na camada basal da glândula sebácea e nos queratinócitos da bainha externa do folículo piloso. Os androgénios que interagem com estes receptores são principalmente a testosterona e a dihidrotestosterona.<sup>28</sup> Os androgénios estimulam a proliferação e diferenciação das glândulas sebáceas e a secreção sebácea, hiperqueratinização folicular e promovem a acne.<sup>28</sup>

Em doses mais altas que 100 mg, os estrogénios podem suprimir a produção de sebo. Os estrogénios anti-androgénicos actuam hepaticamente para aumentar a síntese de SHBG, que se liga aos androgénios livres e reduz os níveis circulantes de testosterona, levando a uma diminuição da produção de sebo. Os contraceptivos orais inibem a produção ovárica dos androgénios por supressão da ovulação. Estes, por sua vez reduzem os níveis de androgénios do soro o que reduz a produção de sebo.<sup>32,28</sup>

A combinação de etinilestradiol a 0,035 mg (estrogénio) e acetato de ciproterona a 2 mg (progestagénio) na Diane-35<sup>®</sup> existe há já alguns anos. O acetato de ciproterona é um análogo da hidroxiprogesterona e tem actividade progestacional. Esta actua como um anti-androgénico potente pois inibe de forma competitiva a testosterona e dihidrotestosterona ao receptor androgénico e inibe a secreção da gonadotrofina. A melhor evidência actual para a eficácia deste contraceptivo oral é no tratamento da acne facial leve a moderada.<sup>31,32</sup>

### 7.3 Osteoporose

---

Em 2004, uma declaração da OMS sobre a relação benefício-risco dos contraceptivos orais, concluiu que o seu uso é favorável do ponto de vista da saúde óssea.<sup>1</sup>

O osso é um tecido metabolicamente activo que está em permanente processo de remodelação ou reabsorção associado à formação da massa óssea.<sup>33</sup>

A conclusão de alguns estudos é que os contraceptivos orais não têm um efeito negativo sobre os ossos.<sup>34</sup> Descobriu-se que mulheres com idade inferior a 30 anos e com um passado ou história actual (durante a terceira década de vida somente) de toma de contraceptivos orais de alta dose de estrogénio foram significativamente mais susceptíveis de estar no “grupo elevado” de mineralização do que as mulheres que usam pílulas de baixa dose de mestranol (50 a 80 mg de mestranol, que é um pró-fármaco do etinilestradiol), ou curiosamente uma pílula que contem, qualquer dose de etinilestradiol.<sup>34</sup>

Descobriu-se também que mulheres na pré-menopausa com uma exposição a longo prazo de contraceptivos orais (tempo médio de exposição foi de 8 anos), apresentaram densidade mineral óssea, em média 12% maior do que as mulheres sem histórico de contraceptivos orais.<sup>34</sup>

No entanto contraceptivos orais de baixa dose e alta dose não diferem significativamente nos seus efeitos sobre a densidade mineral óssea ou nos marcadores de *turnover* em mulheres adolescentes com idades compreendidas entre os 16 e 19 anos. Isto acontece, porque que são a actividade física e o índice de massa corporal os factores que mais influenciam a densidade óssea em adolescentes do sexo feminino.<sup>33</sup>

#### 7.4 Gravidez ectópica

---

Esta é uma gravidez que se desenvolve na trompa de Falópio e que pode ser fatal. Assim, o facto da pílula anticoncepcional inibir a ovulação, protege a mulher de uma gravidez ectópica.<sup>6</sup>

#### 7.5 Doença inflamatória pélvica

---

A doença inflamatória pélvica (salpingite) trata-se de uma infecção das trompas de Falópio provocada pela invasão das trompas por germes nocivos que se desenvolveram inicialmente na vagina.<sup>6,2</sup>

As mulheres que tomam contraceptivos orais estão sujeitas apenas a metade do risco em relação às que não tomam, dado que ficam com o muco cervical mais espesso, impedindo tanto a penetração dos espermatozóides como as bactérias que poderiam causar a referida infecção.<sup>6</sup>

#### 7.6 Síndrome pré-menstrual e transtorno disfórico pré-menstrual

---

Os efeitos significativos dos esteróides sexuais sobre o comportamento dos seres humanos verifica-se pelo efeito que os níveis séricos mais baixos destas hormonas têm sobre a libido e problemas como o transtorno disfórico pré-menstrual, a disforia perimenopáusica, a depressão pós-parto, a psicose pós-parto e a disforia causada por anticoncepcionais orais.<sup>35</sup>

A Síndrome Pré-Menstrual (SPM) é um problema frequente nas consultas de ginecologia assim como o Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM). Este último é considerado tanto como um subtipo grave de SPM, no qual os sintomas comportamentais são dominantes, assim como uma entidade psiquiátrica independente relacionada a transtornos afectivos e de ansiedade.<sup>36</sup> É necessário tratar estas doentes porque este problema pode afectá-las nas suas vidas sociais (trabalho, família).<sup>36</sup>

A tendência recente é aceitar que a SPM e o TDPM estão intimamente relacionadas com transtornos afectivos relacionados com o processo menstrual após o início da menstruação.<sup>36</sup>

Os contraceptivos orais são o método mais simples de induzir a anovulação, mas os ensaios sugerem que estes não são tão eficazes para transtornos do humor pré-menstrual, tal como são para os sintomas físicos e a dismenorréia. As pílulas contraceptivas monofásicas podem melhorar os sintomas da SPM, contudo as pílulas

trifásicas têm menos probabilidades de ajudarem e mais recentemente introduzida no mercado, a drospirenona tem alguma actividade diurética, que pode vir a reforçar a eficácia dos contraceptivos que contêm este progestagénio, no tratamento da SPM; esta substância parece ser a que dá melhores resultados.<sup>2,36</sup>

### 7.7 Dismenorréia

---

A dismenorréia primária afecta cerca de 50% das mulheres menstruadas, o que vai perturbar a qualidade de vida das mesmas. Esta é uma queixa frequente e uma causa de absentismo escolar em aproximadamente 10% das meninas.<sup>29</sup> A dismenorréia é causada por um excesso ou desequilíbrio de prostaglandinas e ácido araquidónico, metabolitos que são libertados pelo endométrio durante a menstruação, que estimulam as contracções uterinas e sensibilizam as fibras da dor.<sup>27</sup> Os contraceptivos orais podem ser utilizados como forma de tratamento dado que suprimem a ovulação e reduzem o revestimento endometrial, reduzindo assim o volume do fluxo menstrual e a quantidade de prostaglandinas produzidas o que vai diminuir a motilidade e as cólicas uterinas. O efeito é mais pronunciado quando os anticoncepcionais são utilizados em regime contínuo, evitando assim a hemorragia mensal.<sup>27,30</sup>

Os contraceptivos orais actuam e são eficazes deste modo, principalmente por inibirem a expressão endometrial das enzimas relacionadas com a síntese das prostaglandinas e estrogénio, em particular a Cicloxigenase tipo II (Cox-2) e a aromatase.<sup>37</sup>

A redução da inflamação do endométrio também pode ser o mecanismo correlacionado com a menor incidência do carcinoma do endométrio nas mulheres que usam contraceptivos orais. O bloqueio da ovulação e esteroidogénese ovárica, por outro lado, pode explicar a menor incidência de cancro do ovário e a melhoria da acne pelas utilizadoras.<sup>37</sup>

### 7.8 Síndrome dos ovários poliquísticos

---

A Síndrome dos Ovários Poliquísticos (SOP) é uma desordem heterogénea que afecta 5 a 10% das mulheres reprodutivas.<sup>38</sup>

A mulher com SOP tem níveis de androgénios elevados que podem causar o hirsutismo, a acne, a alopecia, o aumento de peso, a menstruação irregular e a infertilidade.<sup>38</sup>

Os contraceptivos orais têm sido um componente chave do tratamento crónico da SOP, através da melhoria do excesso de androgénios e regulação dos ciclos menstruais, podendo afectar quase todos os sintomas desta síndrome.<sup>39,38</sup> O estrogénio e o progestagénio agem em conjunto para reprimir a secreção da gonadotrofina no meio do ciclo, o que resulta numa diminuição da esteroidogénese ovárica. O estrogénio provoca um aumento nos níveis circulantes de SHBG, o que diminui a concentração sérica de testosterona livre. Além disso tem-se verificado que os progestagénios inibem a actividade da 5 $\alpha$ -redutase, assim como agem como antagonistas dos androgénios.<sup>38</sup>

### 7.9 Quistos dos ovários

---

Os quistos dos ovários são quistos benignos e não são perigosos, no entanto podem rebentar e provocar dor. A pílula anticoncepcional pode conferir protecção de 90% contra o desenvolvimento deste tipo de quistos ao tornar os ovários inactivos.<sup>6</sup>

### 7.10 Doença mamária benigna

---

Em mulheres que tomam a pílula anticoncepcional nota-se uma redução de 50% a 75% da incidência da doença mamária benigna.<sup>6</sup>

### 7.11 Endometriose

---

A endometriose é uma doença inflamatória crónica caracterizada por lesões endometriais ectópicas crónicas que ocorrem em mulheres em idade reprodutiva e que causam infertilidade e dor pélvica (durante a dismenorréia).<sup>40,41</sup>

Ao contrário de outras terapias da endometriose, a utilização cíclica dos anticoncepcionais orais permite a hemorragia uterina mensal, não podendo portanto suprimir completamente a dismenorréia, o sintoma mais comum, da endometriose severa.<sup>41</sup>

Os contraceptivos orais podem ser usados na redução da espessura do endométrio e na diminuição da apoptose no endométrio eutópico de mulheres com endometriose. Os progestagénios podem também causar decidualização marcada no endométrio eutópico e ectópico em mulheres com endometriose e inibem a angiogénese enquanto diminuem inflamação intraperitoneal.<sup>42</sup> Logo os progestagénios e os contraceptivos orais reduzem a densidade da fibra do nervo nas lesões peritoneais do endométrio em mulheres com endometriose.<sup>42</sup>

Além disso, mulheres com endometriose parecem também estar em risco de desenvolver cancro do ovário do que aquelas sem história de doença.<sup>41</sup>

O uso de anticoncepcionais orais reduz o risco de cancro do ovário independentemente do histórico de endometriose, embora a vantagem seja mais acentuada naquelas com histórico de doença.<sup>41</sup>

Em doentes portadoras de quistos, a expressão da aromatase no endométrio é menor durante a fase luteínica, o que sugere um efeito inibidor da progesterona.<sup>43</sup> Os contraceptivos orais são capazes de imitar o efeito inibitório da progesterona na expressão endógena da aromatase quando são usados em doentes com adenomiose. Os inibidores da aromatase, isoladamente ou em combinação com o contraceptivo oral, também são eficazes para o tratamento das lesões de endometriose, incluindo as mais agressivas.<sup>43</sup>

Os progestagénios podem inibir a expressão da aromatase através de vários mecanismos, incluindo a supressão da esteroidogénese ovárica e a diminuição da transcrição do gene da aromatase. Alguns estudos têm mostrado que o risco de desenvolver endometriose é menor durante o uso de contraceptivos orais, porém este efeito protector desaparece após a descontinuação do tratamento.<sup>43</sup>

### 7.12 Cancro do endométrio

---

A incidência do cancro de endométrio também é menor nas utilizadoras de pílulas anticoncepcionais, incluindo mesmo as mulheres que usam contraceptivos orais com baixas doses de estrogénio.<sup>1</sup>

É reconhecido que o uso de anticoncepcionais orais reduz o risco de cancro do endométrio em cerca de 50%, mas o número limitado de mulheres idosas que usaram este método contraceptivo não permite uma estimativa definitiva da protecção concedida após longos períodos depois de interromper o uso e/ou de acordo com a duração da exposição. A redução é directamente relacionada com a duração do uso e persiste pelo menos 15 a 20 anos após a cessação do uso.<sup>44</sup>

### 7.13 Cancro do ovário

---

Nos últimos anos, nos países desenvolvidos tem havido um decréscimo substancial na incidência do cancro do ovário e mortalidade em mulheres jovens, em parte devido à protecção dada pelos contraceptivos orais.<sup>44</sup>

A relação inversa entre o uso destes anticoncepcionais e o cancro do ovário foi verificada em mulheres com cancro hereditário do ovário.<sup>44</sup>

No geral as pílulas anticoncepcionais exercem uma protecção em todo o espectro de carcinogénese do epitélio do ovário. Da mesma forma as informações limitadas dos diferentes tipos histológicos do cancro do epitélio endotelial invasivo do ovário não indicam qualquer efeito histotipo específico.<sup>44</sup>

#### 7.14 Cancro colo rectal

---

As hormonas femininas podem proteger do cancro colo rectal como resultado das alterações na síntese e secreção da bÍlis, que levam a uma redução de ácidos biliareos no cólon. Têm sido identificados receptores de estrogénios em células normais e em células neoplásicas epiteliais do cólon e sabe-se que os estrogénios inibem o crescimento de células do cancro do cólon *in vitro*.<sup>45</sup> Alguns estudos sugerem que o uso de contraceptivos orais é inversamente relacionado com o risco do cancro rectal.<sup>45</sup> O gene do receptor de estrogénio pode ter um papel supressor do tumor, uma vez que a hipermetilação da região promotora do gene do receptor de estrogénio resulta numa redução da expressão e desregulamento do crescimento da mucosa do cólon. Os estrogénios podem reduzir os níveis séricos de factor de crescimento do tipo insulina-1 (IGF-1), um mitógeno que pode desempenhar um papel importante na fisiopatologia do cancro colo rectal e tem sido associada a um risco aumentado deste cancro.<sup>44</sup>

#### 7.15 Doenças auto-imunes

---

As doenças de origem auto-imune partilham várias características; são sistémicas, prevalecem em mulheres jovens e são mais frequentes durante os anos reprodutivos.<sup>3</sup> Os dois distúrbios mais frequentes incluem artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistémico.<sup>3</sup>

Assim são recomendados métodos eficazes, como os contraceptivos orais para a regulação da fecundidade para se conseguir uma gravidez nas condições ideais para a mãe e para o feto.<sup>3</sup>

A utilização destes contraceptivos em algumas doenças auto-imunes é objecto de controvérsia; no caso da artrite reumatóide, as informações revelam que estes diminuem o risco em 30%, e que no caso de diagnóstico de doença, podem prevenir a sua

progressão. No entanto esse efeito protector é apenas verificado enquanto as mulheres tomam as pílulas anticoncepcionais.<sup>3</sup>

O uso actual de contraceptivos orais em doentes com lúpus eritematoso sistémico inactivo ou clinicamente estável não está associado com a deterioração clínica da doença ou com o aumento de crises, contudo não se pode extrapolar para mulheres com lúpus activo e grave. Logo o uso destes contraceptivos não é recomendado para doentes com estas condições.<sup>3</sup>

## **8. Interações medicamentosas**

---

As mulheres que tomam contraceptivos orais dividem-se em duas categorias. As “utilizadoras perfeitas” são aquelas mulheres que tomam o contraceptivo oral sempre à mesma hora e não têm vómitos, nem diarreia e apresentam uma taxa de falha de 0,1 % por ano. Enquanto que as “utilizadoras típicas” esquecem-se de tomar a pílula ocasionalmente e por vezes têm vómitos ou diarreia, sendo que nestas a taxa de insucesso é de 5,0 % por ano. Os cálculos da taxa de falha destes contraceptivos geralmente são baseados no valor das utilizadoras típicas.<sup>46</sup>

Sabe-se de hoje em dia que poderão ocorrer interações ao nível do metabolismo hepático entre os contraceptivos orais e os medicamentos indutores das enzimas microsossomais, as quais poderão resultar no aumento das hormonas sexuais e originar uma gravidez indesejada. Esses medicamentos indutores enzimáticos são: as hidantoínas, os barbitúricos, a primidona, a carbamazepina, a rifampicina e possivelmente a oxcarbamazepina, o topiramato, o felbamato, o ritonavir, a griseofulvina.<sup>47</sup>

Ao contrário do que é referido, o etinilestradiol por sua vez, pode inibir enzimas microsossomais diminuindo possivelmente o metabolismo de outros medicamentos como por exemplo, analgésicos anti-inflamatórios como a fenazona, os antidepressivos, a teofilina e a ciclosporina, aumentando os seus níveis plasmáticos, assim como os efeitos adversos observados com a toma destes medicamentos.<sup>48</sup>

A fim de se perceber o mecanismo das interações torna-se necessário fazer referência aos componentes do mecanismo de biotransformação e de transporte dos medicamentos. As reacções envolvidas na biotransformação podem implicar a alteração

ou exposição de grupos funcionais expostos (reações tipo I), ou podem levar à formação de conjugados com os grupos expostos (reações tipo II).<sup>21</sup>

A maioria das vias de transformação de fármacos envolve reações de oxidação, redução, hidrólise e conjugação.<sup>21</sup>

As enzimas do complexo do Citocromo P450 (CYP P450) são as enzimas microsossomais que interferem na biotransformação dos medicamentos e é no fígado que reside a maior parte dessas enzimas. Foram identificadas 12 famílias de genes do CYP P450, contudo uma única família 3, a CYP3A4 (as mais abundantes) é, por si só responsável pela maioria das reações de biotransformação dependentes deste complexo.<sup>21</sup>

Ao nível das reações de conjugação, a Uridina 5-Difosfato - Glucuronosiltransferase (UGT) é uma enzima microsossomática que catalisa a transferência do ácido glucurónico dos fármacos.<sup>21</sup>

A glicoproteína-P por sua vez é um sistema de transporte. Ao nível do intestino, esta bombeia alguns dos fármacos para o lúmen intestinal limitando assim a sua absorção. Ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC), do fígado e dos rins promove a eliminação de fármacos. A inibição desta proteína altera por isso, a absorção, distribuição e eliminação dos fármacos com os quais interfere.<sup>21</sup>

## 8.1 Antibióticos

---

A OMS afirma que antibióticos de largo espectro podem diminuir a eficácia dos anticoncepcionais orais, mas que apesar disso estes antibióticos estão na categoria I dos Critérios Médicos de Elegibilidade, que permite o seu uso em quaisquer circunstâncias.<sup>49</sup>

Os antibióticos podem teoricamente interferir na absorção, metabolismo ou excreção do etinilestradiol, reduzindo a sua eficácia. Esta interação provoca sintomas tais como: hemorragias intermenstruais, cólicas, náuseas, vômitos, diarreia ou gravidez indesejada.<sup>49</sup> Para além disso os antibióticos podem por si só induzir vômitos e diarreia, que por sua vez também causam falhas dos contraceptivos orais pois reduzem as bactérias da flora intestinal; o que pode resultar numa diminuição da absorção de estrogénios diminuindo assim a sua circulação entero-hepática.<sup>50,28</sup>

Os antibióticos mais frequentemente implicados são a rifampicina, a ampicilina e outras penicilinas relacionadas e as tetraciclinas, embora haja casos isolados descritos

---

com outros antibióticos. Teoricamente, os antibióticos como a eritromicina e a claritromicina inibem a CYP3A4 e o metabolismo dos estrogénios e progestagénios, logo estes apresentam menos probabilidade de reduzir a efectividade contraceptiva.<sup>47</sup>

Cada interacção é significativa apenas numa pequena percentagem de mulheres. Existem indivíduos que têm baixa biodisponibilidade de etinilestradiol, por causa do efeito metabólico da “primeira passagem” particularmente sensível às bactérias intestinais, e além disso têm uma extensa circulação entero-hepática do etinilestradiol.<sup>51</sup>

O 17 $\alpha$ -etinilestradiol que é amplamente utilizado como componente estrogénico numa pílula anticoncepcional moderna, surge da conversão do estrogénio original mestranol. Algum dos 40% a 50 % do etinilestradiol ingerido oralmente enriquece a circulação sistémica na forma inactiva e existe uma variação interindividual (10% a 75%). O restante é metabolizado durante a primeira passagem através da parede intestinal e fígado. O restante etinilestradiol livre após a absorção intestinal é conjugado com sulfato (sulfatação intestinal), principalmente na parede intestinal, transportado na veia porta até ao fígado onde uma parte é tanto hidroxilada (hidroxilação), como conjugada com ácido glucurónico (glucuronidação). A hidroxilação é catalisada pela CYP3A4. O nível destas enzimas em cada indivíduo parece ser geneticamente controlado e portanto, podem ser responsáveis pela diferença na capacidade de cada mulher para a hidroxilação do etinilestradiol.<sup>51</sup> As mulheres que provavelmente terão uma falha com o contraceptivo oral são aquelas com baixas taxas de hidroxilação do etinilestradiol, de alta taxa de conjugação hepática, baixa concentração de etinilestradiol no plasma, extensiva hidrólise intestinal de conjugados de estrogénios ou flora intestinal particularmente susceptível ao antibiótico.<sup>49,52</sup>

Alguns transportadores de efluxo como P-gp, BCRP e MRP-2 podem ainda estar envolvidos na disposição do etinilestradiol *in vivo*. Contudo, o tratamento com etinilestradiol durante um longo período pode alterar os perfis de expressão dos transportadores hepáticos.<sup>52</sup>

Os progestagénios têm alta biodisponibilidade (80 a 100%) e não parecem ter recirculação entero-hepática. Portanto, a efectividade dos contraceptivos só com progestagénio não é afectado com terapia concomitante de antibióticos a não ser que estes medicamentos induzam enzimas hepáticas.<sup>51</sup>

A rifampicina, é um potente indutor enzimático das enzimas microsossomais que aumenta a taxa de metabolismo do etinilestradiol e decresce assim as concentrações

circulantes da hormona activa. <sup>51,47</sup> Em contraste à rifampicina, o cotrimoxazol (trimetropim-sulfametoxazol) produz um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de etinilestradiol, que se deve à inibição da hidroxilação deste pelo componente sulfonamida desse composto antibacteriano. <sup>51</sup>

Alguns estudos retrospectivos sobre as mulheres que tomam anticoncepcionais orais e que foram tratadas com antibióticos (eritromicina, minociclina, tetraciclina, penicilina, ampicilina, sulfa, cefalosporinas) mostraram taxas de falhas deste método contraceptivo entre 1,2% e 1,6%. <sup>49</sup> Assim todas as mulheres que usam contraceptivos orais combinados devem ser informadas acerca do baixo risco de interações com antibióticos (provavelmente <1%). De qualquer forma, estas mulheres devem ainda ser informadas sobre o uso de métodos barreira (formas não hormonais de contraceção) ou abstinência durante os primeiros 7 dias da terapia concomitante com antibióticos e os 7 dias subsequentes. <sup>51,49,47</sup>

## 8.2 Antifúngicos

---

Alguns medicamentos que pertencem ao grupo farmacoterapêutico dos antifúngicos podem interferir com a eficácia dos contraceptivos orais. Uns por serem indutores da enzima CYP3A4, diminuem as concentrações séricas dos contraceptivos orais, enquanto que outros que inibem essa enzima vão aumentar as concentrações dos contraceptivos no sangue.

A griseoflúvina é um agente antifúngico que tem demonstrado induzir enzimas microsossomais hepáticas *in vivo*. No entanto o mecanismo dessa interação ainda é desconhecido. Este antifúngico tem sido associado ao desenvolvimento de hemorragia intermenstrual ou amenorreia no primeiro ou segundo ciclo do uso por mulheres que tomam contraceptivos orais durante um longo período. <sup>51</sup>

O itraconazol é conhecido por interagir com determinados fármacos, mas não com contraceptivos orais combinados, embora tenham sido referidos alguns distúrbios menstruais como possíveis efeitos adversos. <sup>51</sup>

Outros triazóis, como o cetoconazol e o fluconazol, têm demonstrado que inibem a CYP3A4 *in vitro*. <sup>51</sup> As concentrações médias de etinilestradiol aumentam significativamente em indivíduos que tomam fluconazol, o que sugere uma potenciação do efeito dos contraceptivos orais combinados. <sup>51</sup>

Deste modo, a griseofluvina é o antifúngico que parece interferir mais com a eficácia da pílula contraceptiva, logo as mulheres que estão a ser tratadas com este fármaco e que usam este método contraceptivo, devem ser aconselhadas a considerar o uso de métodos de barreira como máxima protecção.<sup>51</sup>

### 8.3 Antiepiléticos

---

Sabe-se de hoje em dia que alguns antiepiléticos interagem com os contraceptivos orais.

As provas farmacocinéticas das potenciais interações entre fármacos sugerem que as mulheres que tomam anticoncepcionais orais devem tomar precauções alternativas ou adicionais quando tomam simultaneamente os antiepiléticos, oxcarbazepina e topiramato porque podem diminuir potencialmente a eficácia dos contraceptivos.<sup>53</sup>

Os antiepiléticos reduzem as concentrações hormonais, o que gera assim o risco da falha do contraceptivo, verificando-se uma maior incidência de hemorragias e insuficiência nos níveis séricos dos contraceptivos entre mulheres com epilepsia do que com as mulheres em geral.<sup>54,55</sup>

Existem no entanto alguns antiepiléticos que não parecem interagir com a pílula contraceptiva oral combinada, os quais: ácido valpróico, vigabatrina, gabapentina, lamotrigina, tiagabina, levetiracetam, zonisamida, etossuximida e os benzodiazepínicos. No entanto, recomenda-se a mulheres que tomam indutores enzimáticos (aumentam o metabolismo de etinilestradiol e progestagénios), como os fármacos: fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, felbamato e o topiramato, que aumentem a dose de etinilestradiol entre 0,020 mg e 0,035 mg para 0,050 mg. Se ocorrerem hemorragias, poderá ser necessário aumentar as doses de etinilestradiol para 0,075 mg ou 0,100 mg.<sup>55</sup>

Existem dois mecanismos que podem explicar a falha dos contraceptivos hormonais em mulheres com epilepsia. Um dos mecanismos está relacionado aos indutores das enzimas microssomais hepáticas, que leva ao aumento do metabolismo do estrogénio e do progestagénio, e que por sua vez poderá causar o aumento da *clearance*. O outro mecanismo é referente à diminuição da absorção dos compostos activos, o que pode diminuir a eficácia da pílula. Isto acontece, porque a maioria dos medicamentos antiepiléticos são eliminados via metabolismo hepático. Os medicamentos que induzem a isoenzima CYP3A4 aceleram a hidroxilação dos estrogénios em metabolitos

---

inactivos.<sup>55,56</sup> Para além do referido, o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina aumentam a capacidade das SHBG para captar progestagénios, e portanto podem reduzir as concentrações livres de progestagénios no plasma.<sup>55</sup>

As mulheres com epilepsia ou com condições não epiléticas que têm respondido terapêuticamente aos medicamentos antiepiléticos (ex. dor neuropática, transtorno bipolar, profilaxia da enxaqueca), são frequentemente tratadas com contraceptivos orais que contêm noretindrona (o primeiro progestagénio) e etinilestradiol os quais são metabolizados na CYP3A4. A recomendação actual é de tratar a mulher com a menor dose hormonal necessária de forma a evitar possíveis complicações sistémicas.<sup>54</sup>

O topiramato é aqui referido como um indutor enzimático, no entanto alguns estudos contradizem-se. Num estudo de interações farmacocinéticas, em que se fez a administração concomitante de topiramato em doses diárias 50-200 mg com um contraceptivo oral que continha noretindrona e etinilestradiol, verificou-se que não houve interacção. Confirmou-se sim, que a diminuição da eficácia dos contraceptivos orais era devido apenas à falha da toma dos mesmos. Esta falta de interacção é notável quando comparada com a interacção da carbamazepina e um contraceptivo oral.<sup>54, 26</sup>

Num outro estudo, a exposição de etinilestradiol diminuiu significativamente para doses de 200, 400 e 800 mg/dia de topiramato (18%, 21% e 30%, respectivamente), quando administrado como terapêutica adjuvante a doentes a tomar ácido valpróico.<sup>26</sup>

Em ambos os estudos verificou-se que o topiramato para doses entre 50 a 800 mg/dia não alterou a exposição à noretindrona mas relativamente ao etinilestradiol verificou-se uma diminuição da sua exposição a partir das doses de 200 mg/dia. Assim, a possibilidade de diminuição da eficácia do contraceptivo e do aumento da hemorragia de privação devem ser tidas em consideração, para doentes a tomar contraceptivos orais e topiramato.<sup>26</sup>

Em relação ao felbamato, verifica-se que este composto reduz significativamente os níveis plasmáticos de gestodeno mas que no caso do etinilestradiol reduz muito pouco, isto em mulheres que tomam contraceptivos orais de baixa dosagem.<sup>47</sup>

A lamotrigina é amplamente utilizada como antiepilético, nos novos casos em início do tratamento, assim como em casos de epilepsia refractária.<sup>57</sup>

Os contraceptivos orais podem aumentar o metabolismo dos fármacos como a lamotrigina (diminui a sua concentração plasmática) cuja principal via de eliminação é a

---

glucuronidação (aumento do metabolismo da UGT).<sup>56</sup> Pode ser necessário um ajuste de dosagem da lamotrigina quando estes são co-administrados.<sup>56,57</sup>

A lamotrigina é diferente da maioria dos outros antiepiléticos, pois a sua principal via de eliminação (76%) é por conjugação com ácido glucurónico. Esta reacção é a conjugação catalisada pela UGT, das quais a isoforma UGT1A4 é a principal via de metabolismo dos seres humanos.<sup>57</sup> Como os substratos estrogénicos são também metabolizados por glucuronidação, podem então interagir potencialmente com o metabolismo da lamotrigina.<sup>57</sup>

O efeito deve-se provavelmente à indução das vias envolvidas no metabolismo da glucuronidação tanto do etinilestradiol como o da lamotrigina.<sup>57</sup> Assim a cessação de contraceptivos orais leva a um aumento de 84% da concentração de lamotrigina.<sup>57</sup>

#### 8.4 Anti-retrovirais

---

O uso de contraceptivos orais em mulheres infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), trata-se de uma forma inadequada de contracepção, ou seja, que não evita o contágio. No entanto existem mulheres que usam este método contraceptivo, tornando-se importante fazer referência neste capítulo das interacções que existem entre contraceptivos orais e anti-retrovirais.

A partir dos dados farmacocinéticos que existem, parece que para as mulheres HIV positivas que utilizam o tripanavir, o indinavir, o darunavir, o fosamprenavir, o lopinavir + ritonavir, o sanquinavir ou a nevirparina, o ritonavir, deve-se considerar em geral um método contraceptivo que não contraceptivo oral combinado, pois os anti-retrovirais diminuem os níveis de esteróides.<sup>58</sup>

Os anti-retrovirais dividem-se em três grupos: os inibidores da protease, os quais tipranavir, indinavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir; os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa dos quais fazem parte o efavirenz, a etravirina e a nevirparina e os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa.<sup>26</sup>

Sabe-se de hoje em dia que existem potenciais interacções medicamentosas entre os medicamentos anti-retrovirais que pertencem ao grupo dos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, assim como dos inibidores de protease e as pílulas hormonais, que podem alterar a segurança e a eficácia tanto destas pílulas como dos anti-retrovirais.<sup>58</sup>

Relativamente aos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa e aos contraceptivos orais, não têm sido relatadas interações clinicamente significativas.<sup>59</sup>

Como já foi referido, as pílulas hormonais são primariamente metabolizadas via sulfatação e via glucuronidação no fígado e também via CYP P450 e os anti-retrovirais HIV têm efeitos sobre estas vias metabólicas.<sup>58</sup>

Os inibidores de proteases podem interromper a fase I do metabolismo através da inibição do CYP P450 e podem influenciar a fase II dos processos de biotransformação como a sulfatação ou glucuronidação.<sup>58</sup>

Os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa podem ter diversos efeitos sobre o sistema do CYP P450 e podem induzir ou inibir a expressão da glicoproteína-P, que pode resultar num aumento ou diminuição dos níveis de medicamentos metabolizados pelo sistema do CYP P450.<sup>58</sup>

O metabolismo do indinavir é mediado pela enzima CYP3A4. O indinavir deve ser usado com precaução quando administrado com outros medicamentos que sejam indutores potentes da CYP3A4. A sua co-administração pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas de indinavir, e como consequência, num risco aumentado de subdosagem terapêutica facilitando o desenvolvimento de resistências. Da mesma forma, o indinavir também pode modificar a farmacocinética de outras substâncias que partilham esta via metabólica.<sup>26</sup>

Do mesmo modo que o indinavir também o ritonavir causa uma diminuição substancial dos níveis de concentrações plasmáticas dos anticoncepcionais orais no sangue.<sup>59</sup>

O efavirenz é também um indutor da CYP3A4. Assim outros compostos que são substratos da CYP3A4 podem apresentar concentrações plasmáticas diminuídas quando co-administrados com o efavirenz.<sup>26</sup>

Algumas das interações entre contraceptivos orais e anti-retrovirais levaram também ao aumento da toxicidade dos anti-retrovirais por aumento das concentrações séricas, assim como a uma subdosagem terapêutica por diminuição das suas concentrações plasmáticas.<sup>26</sup>

Assim se uma mulher que está em tratamento com um dos anti-retrovirais referidos, decidir iniciar ou continuar o uso do contraceptivo oral, recomenda-se o uso consistente de preservativos para prevenir a transmissão do HIV e será ainda necessário compensar qualquer possível redução na eficácia do anticoncepcional oral.<sup>15</sup>

### 8.5 Antiácidos

---

Os antiácidos (protectores gástricos) lansoprazol assim como o pantoprazol não têm interações farmacocinéticas significativas com anticoncepcionais orais dado que se verifica que a biodisponibilidade dos compostos estro-progestagénicos não é afectada em mulheres saudáveis.<sup>60</sup>

### 8.6 Hipericão

---

O hipericão (*Hypericum perforatum*) também conhecido como Erva de São João é uma planta que é largamente utilizada no tratamento da depressão.<sup>61</sup>

Existem indicações para a existência de interações entre este suplemento alimentar e os contraceptivos orais. Isto deve-se à indução da CYP3A4 pelo hipericão e um aumento da expressão da glicoproteína-P que vai remover os fármacos para fora da membrana celular. Estas alterações diminuem os níveis plasmáticos dos medicamentos, incluindo o da pílula hormonal.<sup>62</sup>

As hemorragias intra-cíclicas foram mais relatadas para extractos de hipericão com maiores teores de hiperforina enquanto que as baixas doses de extracto de hiperforina não demonstraram um efeito significativo sobre a CYP3A4.<sup>61</sup> Assim o teor de hiperforina nos preparados de hipericão são determinantes para os resultados.<sup>61</sup> A ingestão do Hipericão com um teor reduzido de hiperforina provavelmente irá interagir menos com os fármacos, o que poderá diminuir as interações graves entre erva-fármaco.<sup>61</sup>

O CYP P450 é muito provavelmente o sítio de interacção do hipericão-fármaco, entre outros, como são exemplo os transportadores glicoproteína-P do fármaco. Como se verifica as alterações na actividade enzimática afecta consideravelmente a cinética dos fármacos.<sup>61</sup>

## 9. Efeitos secundários/riscos associados

---

Os efeitos adversos dos contraceptivos orais dependem da dose dos seus constituintes e da sua farmacologia. Alguns estudos efectuados verificaram que os efeitos secundários mais frequentes são as alterações das hemorragias menstruais em 79%, as cefaleias em 63,1%, as náuseas em 44,7%, as tonturas em 36,8% e os outros

efeitos (dor pélvica, mastalgia, aumento de peso, amenorreia, diminuição da libido, melasma, hipertensão arterial, tromboembolismo venoso, galactorreia, acne) em 44,7%.<sup>5</sup>

### 9.1 Efeitos adversos “menores”

---

Estes efeitos adversos considerados “menores” podem ser minorados pela mudança do anticoncepcional oral. De forma a diminuir as náuseas, as mastalgias e o edema deve-se reduzir os estrogénios, para evitar a hemorragia a meio do ciclo pode-se ainda diminuir a dose do progestagénio (também melhora com o uso das hormonas orais durante vários meses), se houver aumento de peso, hirsutismo, depressão ou adinamia (falta de forças) deve-se diminuir o progestagénio e para evitar as hemorragias excessivas pode-se aumentar o progestagénio e/ou reduzir o estrogénio.<sup>21,5,45</sup>

Este tipo de efeitos adversos pode ser incómodo e pode levar à desistência de um determinado contraceptivo oral. Assim, as mulheres devem fazer referência ao médico deste tipo de situações para que este prescreva um outro contraceptivo que vá minorar estes efeitos adversos.

### 9.2 Sistema respiratório

---

O aparelho respiratório parece ser de alguma forma afectado pelo uso de contraceptivos orais.

Tal como as células vaginais, o epitélio respiratório nasal é um alvo de esteróides. O índice de maturação do epitélio respiratório nasal parece depender da variação das hormonas esteróides durante o ciclo menstrual e dos efeitos iatrogénicos dos contraceptivos orais. Logo os contraceptivos orais influenciam o desempenho olfactivo das mulheres.<sup>63</sup>

Para além disso, estudos efectuados durante o ciclo menstrual demonstraram que a mucosa nasal revelou-se hiperactiva à histamina em conexão com a ovulação quando os níveis de estrogénios no sangue atingiram o seu pico.<sup>63</sup>

### 9.3 Sistema hepático

---

Ao nível do sistema hepático, os estrogénios diminuem o fluxo biliar e aumentam a percentagem de colesterol (cristais de colesterol) na bÍlis com redução simultânea do ácido quenodesoxicólico, o que pode proporcionar o desenvolvimento da colelitÍase (cálculos no interior da vesícula biliar).<sup>21</sup>

---

## 9.4 Sistema nervoso central

---

Relativamente ao Sistema Nervoso Central (SNC) verifica-se que os estrogénios aumentam a excitabilidade e os progestagénios diminuem-na. As ligeiras alterações são relativamente vulgares.<sup>21</sup>

## 9.5 Sistema cardiovascular

---

As pílulas anticoncepcionais têm sido associadas ao risco aumentado de acidente vascular cerebral, de enfarte do miocárdio e de tromboembolismo venoso.<sup>64</sup>

### 9.5.1 Acidente vascular cerebral

---

O risco absoluto de Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquémico é baixo, estima-se estar entre 5 e 10 por 100000 mulheres-ano.<sup>65</sup>

O AVC isquémico é o mais comum e é causado pela diminuição do fluxo sanguíneo ao nível do cérebro o que provoca a morte neuronal na zona afectada.<sup>66</sup>

Na década de 70, quando foram utilizados contraceptivos orais com altas dosagens, foi estimado um aumento do risco de AVC em mulheres que usaram contraceptivos com dosagens superiores a 0,050 mg de etinilestradiol. Este aumento foi mais acentuado em mulheres acima dos 35 anos, especialmente em utilizadoras actuais e aquelas que tinham outros factores de risco. Os factores de risco mais preocupantes neste caso são: a hipertensão arterial, o tabagismo e a enxaqueca, assim como factores de risco para a aterosclerose, como são a hiperlipidémia e a diabetes mellitus.<sup>46,66</sup>

Como foi referido o tabagismo é um forte factor de risco para desenvolver o AVC, especialmente em mulheres com mais de 35 anos e mesmo que estas tomem pílulas anticoncepcionais com baixas doses de estrogénio ( $\leq 0,030\text{mg}$ ).<sup>66</sup>

A hipertensão arterial é muito importante no desenvolvimento de um AVC hemorrágico. É a causa de mais de 70% dos AVCs devido a uma hemorragia intracranial.<sup>66</sup>

Vários estudos indicam que o risco geral de morte por AVC é aproximadamente o dobro pelo uso frequente de pílulas hormonais, sendo que as pílulas de baixa dose têm um risco mais baixo; além disso o risco parece desaparecer 10 anos após a descontinuação da toma destes fármacos.<sup>46</sup>

Os factores causadores desta doença que não são tratáveis são a idade e os factores genéticos. Em jovens adultas, são associados os factores genéticos que correspondem à

deficiência da antitrombina III e às deficiências das proteínas S e das proteínas C. As mutações no factor V Leiden que também causam resistência da proteína C e a mutação do gene da protrombina são fortemente associados ao AVC provocado pela trombose venosa cerebral. Actualmente, 10 a 15 % dos casos de trombose venosa cerebral são causadas por trombofilias congénitas e a mutação do factor V Leiden é associado com 20% dos casos das trombozes de veias profundas (tromboembolismo venoso). O uso de contraceptivos orais nestas mulheres aumenta o risco de morbilidade e pode ser importante em jovens que tiveram um AVC.<sup>66</sup>

Alguns estudos revelaram ainda que não há diferença no risco de AVC isquémico entre contraceptivos orais combinados, que contêm progestagénios de segunda geração e os de terceira geração.<sup>65</sup>

Relativamente às pílulas anticoncepcionais compostas apenas por progestagénio, verifica-se que estas não estão associadas ao aumento de AVC.<sup>66</sup>

Toda esta informação deve ser interpretada mantendo os benefícios deste método contraceptivo em mente, além disso não devem ser alterados os hábitos de prescrição.<sup>66</sup>

### 9.5.2 Enfarte do miocárdio

---

O enfarte do miocárdio inicialmente associado ao uso de contraceptivos orais foi relatado em 1963 sugerindo pela primeira vez um mecanismo trombótico relacionado a uma alta dose de etinilestradiol. A estimativa do risco de enfarte do miocárdio associado ao uso de anticoncepcional oral em não-fumadoras é de 3 por 1000000 mulheres-ano com tratamento superior a um ano quando comparadas a mulheres que não utilizam este método.<sup>64</sup>

Constata-se que os contraceptivos orais aumentam o risco de enfarte do miocárdio (dor aguda à esquerda no peito) especialmente entre as mulheres mais velhas e entre as fumadoras ou que estão num grupo de risco por outras razões tais como: hipertensão, diabetes mellitus ou hipercolesterolemia.<sup>67,68</sup>

O risco de enfarte do miocárdio parece ser maior em mulheres fumadoras durante a utilização deste método contraceptivo com pelo menos 0,050 mg de estrogénio (dose elevada). No entanto, estudos mais recentes têm sugerido que não há interacção entre o tabagismo e pílulas anticoncepcionais orais de baixa dosagem em relação ao risco de enfarte do miocárdio. Isso pode estar relacionado ao aumento da prescrição de pílulas anticoncepcionais orais de baixas doses e à queda na prescrição da pílula

anticoncepcional a mulheres com mais de 35 anos que fumam; isto em comparação com a década de 90. <sup>64</sup>

Em resumo, o efeito dos anticoncepcionais orais em mulheres saudáveis não fumadoras tem demonstrado produzir um aumento mínimo de risco para o desenvolvimento do enfarte do miocárdio. No entanto, é prudente continuar a prática actual de evitar o uso de contraceptivos orais com estrogénio em mulheres com 35 anos ou mais e que fumem para minimizar o risco atribuível. <sup>64</sup>

### 9.5.3 Tromboembolismo venoso

---

O tromboembolismo venoso é uma obstrução de uma veia causada por um trombo ou êmbolo transportado na corrente sanguínea. <sup>69</sup>

Clinicamente pensa-se em trombofilia quando um doente apresenta episódios repetidos de trombose venosa profunda, com ou sem embolia pulmonar associada, ou um quadro de doença tromboembólica em idade jovem ou ainda uma história familiar de tromboembolismo. <sup>69</sup>

O uso de pílulas anticoncepcionais orais tem sido associado ao aumento do risco três a quatro vezes superior de tromboembolismo venoso. A estimativa do risco deste problema de saúde nestas circunstâncias é inferior a 3 por 10000 mulheres-ano. <sup>64,65</sup>

Para além disso sabe-se que normalmente é necessário mais do que um factor para que ocorra o tromboembolismo venoso; são exemplos disso: a genética, a idade avançada, a obesidade, a história familiar desta doença, etc. <sup>70</sup>

Referente à genética existem duas mutações associadas ao aumento do tromboembolismo venoso e que provocam alterações hemostáticas, são mutações que afectam os genes de dois factores de coagulação, o factor V e o factor II (protrombina). Outras mutações podem afectar os genes que codificam para a antitrombina, a proteína C e a proteína S, causando deficiências nestas proteínas, e a mutação no gene que codifica a enzima metileno-tetrahydrofolato-redutase, que provoca níveis mais elevados de homocisteína no plasma. <sup>69,65</sup> A proteína S estimula a inibição da via extrínseca da coagulação pelo Inibidor da Via do Factor Tecidual (TFPI) logo as deficiências hereditárias de proteína S são associadas a um risco aumentado de trombose. <sup>71</sup>

A existência de mutação no gene do factor de coagulação V ou mutação do factor V Leiden R506Q (substituição de Adenina por Guanina ao nível do DNA), faz com que este factor deixe de ser regulado pelo anticoagulante natural que é a Proteína C Activada

(APC).<sup>69</sup> As mulheres que usam contraceptivos orais e têm a mutação do factor V Leiden, têm 30 vezes mais probabilidade de ter tromboembolismo venoso.<sup>65</sup> Além disso o uso de contraceptivos orais causa resistência nesta proteína. Esta resistência-APC é um risco para a trombose venosa, independente da presença ou ausência do factor V Leiden.<sup>71</sup>

O gene da protrombina (ou factor de coagulação II) por sua vez, também pode ser alterado, ocorrendo substituição da guanina pela adenina na posição 20210 (mutação G20210A). Esta mutação provoca um aumento de protrombina no plasma que ocorre mais nos homocigóticos, elevando o seu potencial de formar protrombina.<sup>69</sup>

É reportado que a mutação do factor V Leiden R506Q e a mutação G20210A na protrombina sugerem uma interação forte com o uso de anticoncepcionais orais. De facto as mulheres jovens que usam este método contraceptivo e que sejam portadoras heterocigóticas dessas mutações têm cinquenta vezes maior risco de trombose, quando são comparadas com as que não usam e com as que têm genótipos normais.<sup>72,69</sup>

Além disso, mais recentemente tem sido mostrado que elevados níveis de protrombina, altos níveis de factores de coagulação VIII, IX e XI foram associados com um aumento de risco de tromboembolismo venoso.<sup>73</sup>

Concluiu-se portanto que os níveis de protrombina subiram nas mulheres que usaram contraceptivos orais mesmo sem mutação e que a relação entre os níveis de protrombina e tromboembolismo venoso não se relaciona com as dosagens do contraceptivo.<sup>72</sup> O risco desta doença foi muito mais baixo nas utilizadoras deste método contraceptivo com baixos níveis de protrombina e não utilizadoras do método com altos níveis de protrombina.<sup>72</sup>

Para além destes factores intrínsecos ao indivíduo, o risco de tromboembolismo venoso parece ser proporcional à dose de estrogénio e ao tipo de progestagénio.<sup>64,65</sup>

Os contraceptivos orais com elevado risco trombótico têm na sua composição gestodeno, desogestrel ou acetato de ciproterona e os com baixo risco trombótico apenas têm levonorgestrel.<sup>71</sup>

## 9.6 Potencial efeito cancerígeno

---

Em 2005, a “International Agency for Research on Cancer” (IARC) classificou os contraceptivos orais combinados como carcinogénicos do grupo 1, a classificação mais elevada, indicando que existem evidências suficientes de que esses agentes são

carcinogénicos para os humanos. Esta avaliação foi baseada em estudos que revelam riscos aumentados do cancro da mama e cancro cervical, bem como do cancro do fígado.<sup>74</sup>

### 9.6.1 Cancro cervical

---

Muitos factores estão envolvidos na origem da neoplasia cervical; o comportamento sexual (iniciação sexual precoce, múltiplos parceiros), a exposição ao Vírus do Papiloma Humano (HPV) e o tabagismo em particular, desempenham uma função importante.<sup>22</sup>

As infecções por HPV são a principal causa reconhecida do cancro do colo do útero.<sup>44</sup> É evidente que as mulheres que usam contraceptivos orais combinados e que raramente usam métodos de barreira adicionais, correm um maior risco de desenvolver cancro cervical.<sup>22</sup> No entanto dados recentes restritos a mulheres HPV positivas indicam que o uso prolongado de contraceptivos orais pode aumentar o risco de carcinoma *in situ* do colo do útero ou de carcinoma invasivo em mulheres que são há muito tempo portadoras de HPV. Essa associação pode ser mais forte para adenocarcinomas de células escamosas. Sabe-se ainda, que existe uma tendência para o adenocarcinoma do colo do útero principalmente em países desenvolvidos.<sup>44</sup> Porém, não se sabe se este facto se deve ao uso de contraceptivos hormonais ou a comportamentos sexuais ou outros factores.

Por tudo o que foi referido, pode-se dizer que é aconselhado um exame ginecológico em intervalos regulares a todas as mulheres sexualmente activas.<sup>22</sup> Este exame é uma forma de reduzir significativamente a taxa de mortalidade devido ao cancro do colo do útero.

### 9.6.2 Cancro da mama

---

Sabe-se de hoje em dia que os contraceptivos orais afectam o desenvolvimento do cancro da mama.

A proliferação do tecido mamário normal é influenciada por diversos factores, incluindo a fase do ciclo menstrual, a idade da mulher, a idade da mama, o uso de formulações hormonais (especialmente nulíparas) e a paridade recente. Os estrogénios são essenciais para o crescimento e desenvolvimento da glândula mamária desde a altura da embriogénese, e continuam a influenciar o tecido da mama ao longo da vida.<sup>75</sup>

As mulheres utilizam a pílula contraceptiva por longos períodos durante a sua vida reprodutiva. A alta exposição ao estrogénio (idade precoce da menarca, depois da menopausa e as hormonas subsequentes da terapêutica de substituição) é um factor de risco bem aceite para o cancro da mama.<sup>75</sup> Também existem evidências epidemiológicas de que as hormonas esteróides desempenham um papel crucial na mediação do risco do cancro da mama em mulheres com menos de 35 anos.<sup>64</sup>

Os anticoncepcionais orais podem afectar o desenvolvimento do cancro da mama de diferentes formas.

A maioria dos anticoncepcionais orais contém etinilestradiol, estrogénio este que é degradado para a síntese de semiquinonas (metabolitos) que por sua vez vão reagir directamente com o DNA podendo alterar a sua estrutura.<sup>75,22</sup>

Os progestagénios utilizados em contraceptivos orais combinados são sintetizados principalmente a partir de 19-nortestosterona. Estudos demonstraram que os estrogénios e os progestagénios derivados da 19-nortestosterona estimulam a actividade mitótica em células de mama *in vivo* e que actuam isoladamente ou sinergicamente.<sup>75</sup> O factor de risco mais forte pode ser a idade jovem associada a uma recente exposição.<sup>75,44</sup>

Assim e apesar do que foi dito anteriormente referente à alta exposição ser um factor de risco para o desenvolvimento do cancro da mama, verifica-se que basta uma exposição mais recente para que esse risco se desenvolva.

O epitélio mamário é heterogéneo em relação à expressão de numerosos marcadores de resposta de proliferação, diferenciação e de resposta hormonal. Outra questão é a relação entre a utilização de contraceptivos orais combinados e o cancro da mama nos portadores das mutações dos BRCA1 (gene supressor do tumor), estudos confirmam essa relação assim como indicam mesmo um menor risco de cancro da mama em portadores BRCA1 que usam contraceptivos orais de baixa dose.<sup>22</sup>

De qualquer forma, o risco de desenvolver um cancro da mama é menos influenciado pelo uso de contraceptivos orais combinados do que por uma história familiar de neoplasia maligna da mama.<sup>22</sup>

### 9.6.3 Carcinoma hepatocelular

---

Alguns estudos efectuados indicaram uma associação entre o uso de contraceptivos orais e o cancro primário do fígado, principalmente para as mulheres que utilizam este método contraceptivo há muitos anos. Este facto é visível mesmo em populações com

baixa prevalência de infecções virais de hepatite B e C, assim como baixa prevalência de infecções crónicas do fígado, que são normalmente as principais causas desta doença.<sup>44</sup>

A associação entre o anticoncepcional oral e o carcinoma hepatocelular foi verificada tendo em conta a ausência do vírus da hepatite.<sup>44</sup>

O uso da pílula anticoncepcional está relacionado ao aumento do risco do cancro do fígado e cancro cervical. No entanto a importância destas associações é moderada na saúde pública dos países desenvolvidos.<sup>44</sup>

## **10. Contraceção e situações particulares**

---

### 10.1 Diabetes mellitus

---

Muitas mulheres que tomam um anticoncepcional oral têm distúrbios do metabolismo da glucose, que tem sido comparado à diabetes provocada pela administração de corticosteróides (diabetes mellitus tipo II). O uso prolongado destes anticoncepcionais pode aumentar o risco da diabetes mellitus contudo as alterações metabólicas são reversíveis na maioria das mulheres depois de pararem a toma destes fármacos.<sup>76</sup>

Em geral, quanto maior for a dose do progestagénio, maior será a alteração no metabolismo da glucose. Pensa-se que os estrogénios podem diminuir a tolerância à glucose em jejum (valores de glicémia em jejum alterados) enquanto os progestagénios são responsáveis pelo aumento da secreção da insulina que pode levar ao aumento da insulino-resistência (redução da capacidade da insulina de estimular a captação de glucose).<sup>24</sup> Ocorre um aumento à resposta insulínica em todas as mulheres que tomam contraceptivos orais combinados, mas esse aumento varia de acordo com a dose e o tipo de progestagénio, em que as combinações monofásicas com levonorgestrel têm os maiores efeitos.<sup>77</sup>

A diabetes mellitus por sua vez, está associada a taxas aceleradoras de trombose, disfunção circulatória e aterosclerose.<sup>78</sup> No entanto, mesmo num contexto de toma de contraceptivos orais combinados em mulheres diabéticas, os estudos não têm revelado nenhuma correlação entre o nível de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c), as necessidades de insulina diárias e a dinâmica negativa da retinopatia, da nefropatia ou o

início e/ou progressão da hipertensão arterial. Além disso as orientações do planeamento familiar da OMS não impedem o uso destes contraceptivos de baixa dosagem (terceira geração) em mulheres diabéticas e não fumadoras durante a perimenopausa se estas não tiverem complicações macrovasculares (lesões ao nível dos médios e grandes vasos) da sua doença primária ou outras doenças cardiovasculares.<sup>78,24</sup> A única excepção foi a associação de 0,030 mg de etinilestradiol / 0,075 mg de gestodeno, que aumentou consideravelmente as necessidades de insulina em mulheres com diabetes mellitus tipo I.<sup>78</sup> Assim, para mulheres com diabetes tipo I ou II, o recurso aos contraceptivos orais combinados ou aos contraceptivos orais progestagénicos é aparentemente seguro no controlo desta doença.<sup>24</sup> De qualquer forma, estas mulheres devem fazer sempre uma monitorização cuidadosa dos níveis da glicémia.

A partir do que foi referido, a toma de contraceptivos orais é segura quer nas mulheres diabéticas, assim como nas não diabéticas apesar das alterações metabólicas da glucose que possa provocar. Deve-se ainda optar por pílulas contraceptivas mais recentes, ou seja de dosagem mais baixa.

## 10.2 Idade

---

A idade é um factor a ter em conta aquando da decisão da prescrição dos contraceptivos orais, dado que esta se torna uma importante variável quanto à probabilidade da ocorrência do tromboembolismo venoso, da hipertensão e da diabetes mellitus.

O risco de tromboembolismo venoso depois dos 39 anos é quatro vezes maior do que em mulheres adolescentes, aumentando mais se a mulher for obesa; assim sendo os contraceptivos constituídos apenas por progestagénios podem ser logicamente preferidos nesta idade.<sup>79</sup>

No entanto, a mulheres de meia-idade, com hipertensão ou diabetes não devem ser prescritos contraceptivos orais.<sup>79</sup>

## 10.3 Hipertensão arterial

---

A hipertensão arterial é o factor de risco isolado para todas as variedades de derrames cerebrais em qualquer idade. Estudos comprovaram ainda, que ocorre um aumento do risco cardiovascular de 30% por cada aumento da pressão sistólica de 10 mmHg.<sup>80,46</sup>

Os contraceptivos orais combinados aumentam ligeiramente a pressão sanguínea diastólica e sistólica.<sup>81</sup> Logo, para mulheres com hipertensão grave comprovada, o uso de contraceptivos orais combinados pode aumentar a mortalidade por doenças cardiovasculares e se as mulheres forem fumadoras esse risco ainda é maior. A equação risco/benefício deve ser avaliada para mulheres com diabetes mellitus que têm hipertensão. Para estas mulheres que apresentam mais do que um factor de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular esta opção contraceptiva torna-se pouco adequada.<sup>82</sup>

Estudos demonstraram que as elevações da pressão arterial devido à toma dos contraceptivos orais voltaram ao normal com a descontinuação da medicação.<sup>80</sup> As mulheres que iniciaram ou retomaram a toma de contraceptivos orais combinados registaram um aumento significativo de cerca de 4 mmHg na pressão sistólica e 1 mmHg na pressão diastólica. As mulheres que pararam de usar os anticoncepcionais orais experimentaram reduções significativas das pressões sistólica e diastólica de cerca de 5 mmHg e 1,5 mmHg respectivamente.<sup>80</sup>

No entanto, se surgir hipertensão clínica persistente aquando da toma de contraceptivos orais, a toma deve ser descontinuada e a hipertensão tratada.<sup>26</sup>

#### 10.4 Dislipidémia

---

Os contraceptivos orais podem provocar alterações nos metabolismos lipídico e glucídico semelhantes às associadas a um risco aumentado de doença cardíaca coronária, incluindo o aumento de triglicéridos, das LDL, dos níveis de insulina e a diminuição dos níveis das HDL.<sup>77</sup>

O etinilestradiol (estrogénio) aumenta os níveis de colesterol HDL (fracção HDL2) por inibição da lipase hepática. Este aumenta também os triglicéridos provavelmente, por aumentar a produção hepática da Lipoproteína de Muito Baixa Densidade (VLDL). Por outro lado os progestagénios podem baixar os níveis de colesterol HDL através do aumento da actividade da lipase hepática.

Estudos efectuados verificaram que as combinações monofásicas de desogestrel / etinilestradiol baixaram os níveis de colesterol LDL e aumentaram os níveis de HDL, o que indica o predomínio dos estrogénios sobre os progestagénios.<sup>77</sup> O estrogénio reduz os níveis de colesterol LDL e o progestagénio pode opor-se a este efeito, logo os contraceptivos orais combinados podem aumentar os níveis de colesterol LDL. Em

contraste, verificou-se que combinações monofásicas de desogestrel / etinilestradiol e combinações de baixa dose de noretindrona reduziram os níveis de LDL, embora os níveis de apolipoproteína B (componente da proteína de LDL) não tivessem mudado.<sup>77</sup>

Sabe-se de hoje em dia que existe um risco aumentado de pancreatite em mulheres com história de hipertrigliceridémia, risco esse que pode aumentar com a toma de contraceptivos orais. Por este motivo pode-se dizer, que os contraceptivos mais recentes não são contra-indicados apesar de apresentarem alterações no metabolismo lipídico; a não ser que as mulheres em causa tenham hipertrigliceridémia.<sup>26</sup>

### 10.5 Doença cardíaca

---

A falha severa do coração (classe III e IV), a cianose, a síndrome de Eisenmenger, e/ou a história de tromboembolismo foram considerados contra-indicações absolutas para o uso de contraceptivos orais combinados.<sup>83</sup>

As preparações que contêm estrogénio devem também ser evitadas se houver complicações tromboembólicas tais como: a hipertensão pulmonar, as arritmias atriais, a doença arterial coronária e o tromboembolismo precoce. Para além destas complicações anteriormente referidas, podem ainda ocorrer alguns problemas em associação com o baixo *output* cardíaco e a baixa circulação sanguínea ou um grande risco de tromboflebitas (ex: veias varicosas). Nestes casos os contraceptivos orais constituídos apenas por progestagénio podem ser uma alternativa.<sup>83</sup>

Deve então, ser necessária a escolha cuidadosa do contraceptivo oral mais adequado para estas doentes a fim de evitar o desencadeamento de uma situação de doença cardíaca mais complicada. Para além disto, pode-se ainda dizer que a educação sobre a gravidez e a contraceção deve ser uma prioridade para estas doentes, dado que uma gravidez não planeada pode trazer consequências de saúde severas ou até mesmo a morte para a mãe e para o feto.<sup>83</sup>

### 10.6 Enxaqueca

---

A enxaqueca tem como sintoma principal a cefaleia, podendo ser acompanhada de aura ou não. A aura da enxaqueca caracteriza-se por sintomas neurológicos focais que indicam alterações no córtex ou tronco cerebral. Estas enxaquecas exibem sintomas tais como: alterações visuais, dificuldade na fala, fraqueza ou entorpecimento em qualquer zona do corpo.<sup>84</sup>

A enxaqueca tem emergido como um factor de risco para o AVC isquémico em mulheres jovens com um risco relativo. O risco aumenta para o dobro na enxaqueca com aura, assim como pelo tabagismo. Estes factores têm efeito adicional para o AVC isquémico em jovens fumadoras que tomam contraceptivos orais (mesmo os de baixa dosagem).

A partir de estudos efectuados verificou-se que os riscos tanto de acidentes vasculares cerebrais isquémicos como hemorrágicos em utilizadoras actuais de contraceptivos orais foram significativamente superiores entre mulheres com histórico de enxaqueca mas não foram elevadas entre as que não sofrem de enxaqueca.<sup>85</sup>

Deste modo pode-se dizer que o uso de contraceptivos orais combinados pode ser contra-indicado para as mulheres que têm ou tiveram enxaqueca com aura.<sup>85</sup>

### 10.7 Tabagismo

---

Nos últimos 10 anos, as evidências dizem que fumar acarreta um elevado risco de AVC, particularmente nas mulheres jovens. Este risco é aumentado quando se combina o uso de contraceptivos orais e o tabagismo.<sup>46</sup>

A partir de estudos efectuados constatou-se que o risco de malformações congénitas depois da descoberta das gravidezes em fumadoras foi maior que nas não fumadoras. Isto porque as placentas das fumadoras contêm benzopireno hidroxilase que pode hidrolisar o benzopireno (agente químico existente no fumo do cigarro) e portanto proteger o feto do seu efeito potencialmente teratogénico. A formação desta enzima, benzopireno hidroxilase, é contudo inibida pela presença de estrogénios e progestagénios e portanto vai haver um aumento da concentração de benzopireno entre as utilizadoras de contraceptivos orais.<sup>85</sup>

Não devem então, ser prescritos contraceptivos orais às mulheres fumadoras e com mais de 35 anos.<sup>79</sup>

### 10.8 Gravidez

---

Os contraceptivos orais são usados para evitar a gravidez como já foi referido, sendo que não poderão ser tomados por mulheres grávidas ou que suspeitem estar grávidas.

Existem numerosas razões pelas quais os efeitos adversos fetais podem ser associados ao uso de contraceptivos orais após a concepção; os estrogénios têm

demonstrado que a exposição intra-uterina ao estrogénio artificial, dietilbestrol (estrogénio usado nos anos 60 na contraceção de emergência), tem tantos efeitos teratogénicos como carcinogénicos. As hormonas artificiais aumentam os níveis plasmáticos de vitamina A, vitamina esta que em doses elevadas tem um efeito teratogénico.

Alguns estudos mostraram que a concentração de folato diminui após o uso de contraceptivos orais durante muito tempo e permanece reduzido até 3 meses após a descontinuação. As baixas concentrações maternas de folato estão associados a vários tipos de malformações congénitas. As malformações graves podem não ser compatíveis com a sobrevivência do feto e pode levar à morte fetal, situação que ocorre maioritariamente no início da gravidez.<sup>85</sup> Por isso, de hoje em dia, as mulheres são informadas pelos seus ginecologistas para tomar medicamentos com ácido fólico antes e durante a gravidez.

## **11. Novas gerações de compostos**

---

No decorrer do desenvolvimento dos contraceptivos orais foram incluídos progestagénios potentes com forte efeito anti-gonadotrófico, o que permitiu a redução das doses de etinilestradiol (< 0,050 mg de etinilestradiol) originando assim os contraceptivos orais de segunda geração. No entanto, todos os progestagénios usados até recentemente, eram derivados da testosterona, logo o seu impacto sobre os marcadores dos riscos metabólicos e vasculares teve de ser controlado. Assim foram projectados os progestagénios de terceira geração para ter um impacto metabólico e vascular reduzido.<sup>1</sup>

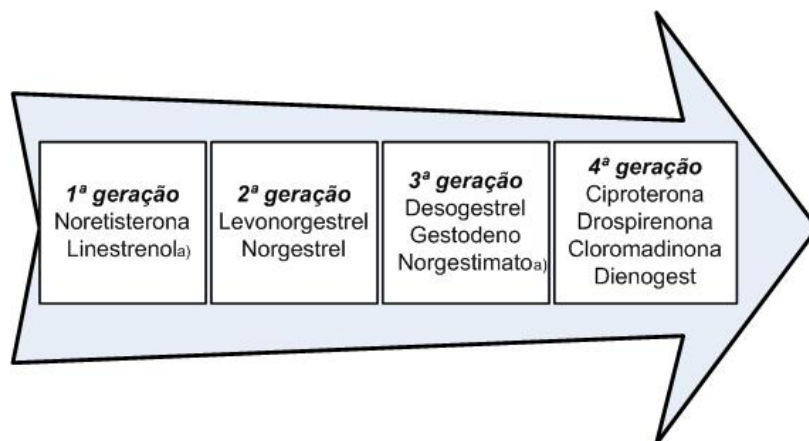
Os anticoncepcionais orais pertencentes à primeira geração eram compostos de noretisterona também chamada de noretindrona. Estes são obtidos pela adição de um radical etinil sobre o carbono 17 na posição alfa, enquanto o radical metil no carbono 10 e 19 é suprimido. Os 18 compostos de carbono (estranos) têm uma elevada afinidade para o receptor de progesterona, o que confere uma forte actividade anti-gonadotrófica, bem como uma afinidade intermédia para os receptores de androgénios. Além disso, a primeira geração de contraceptivos orais contém 0,035 mg a 0,050 mg de etinilestradiol por pílula em associação com um progestagénio.<sup>1</sup>

Os progestagénios de segunda geração surgiram de pequenas alterações da molécula de noretindrona. Destes fazem parte o norgestrel e o levonorgestrel que é o verdadeiro componente activo e que foi obtido a partir do isolamento do isómero do norgestrel.<sup>1,84</sup> O levonorgestrel existente nos contraceptivos orais de segunda geração, deriva da estrona pela adição de um radical etinil sobre o carbono 17 e pela supressão do radical metil no carbono 10 e 19, e tem ainda um radical etil em vez de um metil no carbono 13. Esta progesterona tem uma maior afinidade para os receptores da progesterona e também para o receptor androgénico do que a primeira geração de contraceptivos orais.<sup>1</sup>

Os progestagénios de terceira geração incluem o desogestrel, o gestodeno e o norgestimato.<sup>1</sup> Estes contraceptivos foram desenvolvidos na década de 90 para diminuir os efeitos androgénicos, incluindo o hirsutismo e a acne, que ocorria geralmente com os contraceptivos orais de gerações anteriores.<sup>86</sup> Além disso, estes também induzem menos náuseas, alterações do perfil lipídico e são altamente eficazes, assim como são bem tolerados pela maioria das utilizadoras.<sup>1</sup> Estes progestagénios têm algumas características em comum, tais como: uma maior afinidade para receptores de progesterona que os seus antecessores, uma menor afinidade para receptores de androgénios, uma maior selectividade de acção, uma maior actividade inibitória central, uma maior potência ao nível do endométrio e uma neutralidade metabólica global, em termos de efeitos no metabolismo lipídico e glucídico.<sup>23</sup>

Por fim, existem mais quatro associações possíveis de etinilestradiol com um dos progestagénios, os quais: acetato de ciproterona, acetato de cloromadinona, drospirenona e dienogest. Estes são compostos que podem estar associados a uma nova classe de compostos, "de quarta geração", embora os progestagénios usados nestas associações sejam de uma origem diferente, o que torna a classe muito heterogénea.<sup>24,23</sup>

As características específicas dos progestagénios da terceira e quarta geração serão referidas de seguida.



a) Actualmente não disponível no mercado.

**Figura 3 - Gerações dos progestagénios.** Adaptado do boletim *Farmácia Prática* (nº29, Junho de 2010)-*Especial Contraceção Oral*.<sup>24</sup>

### 11.1 Desogestrel

O desogestrel é um derivado da 19-nortestosterona e é um progestagénio altamente selectivo com baixa actividade androgénica. Como o seu perfil de tolerabilidade é melhor relativamente aos dos progestagénios anteriores, podem ser usadas doses mais elevadas de desogestrel em comparação com o levonorgestrel. Este composto pode aparecer em duas apresentações; como contraceptivo oral combinado bifásico ou como contraceptivo oral progestagénico.<sup>27</sup>

Na dosagem de 0,075mg (contraceptivo oral progestagénico) o desogestrel inibe a ovulação até 99% dos ciclos, com a acção contraceptiva adicional do aumento da viscosidade do muco cervical. Sendo assim, esta pílula anticoncepcional pode ser considerada uma alternativa confiável de contraceptivos orais livres de estrogénio.<sup>27</sup>

As reacções adversas, as contra-indicações e precauções, assim como as interacções são comuns aos outros progestagénios das novas gerações (à excepção dos efeitos directamente relacionados com o etinilestradiol). Como já foi referido num capítulo anterior, os contraceptivos orais compostos apenas de desogestrel contrariamente aos outros, podem ser usados no aleitamento dado que a produção e a qualidade do leite não são alterados; contudo devido aos metabolitos excretados, deverá usar-se com precaução.<sup>84</sup>

## 11.2 Gestodeno

---

O gestodeno é um derivado da 19-nortestosterona e é quimicamente semelhante ao levonorgestrel, mas com uma dupla ligação entre os carbonos 15 e 16. É completamente absorvido e tem uma biodisponibilidade de quase 100%, para além de ser activo *per se* e é metabolizado em vários produtos activos. Trata-se do único progestagénio de terceira geração que não é um pró-fármaco.<sup>7</sup>

Este composto existe em dois tipos de apresentações; contraceptivos orais combinados monofásicos e bifásicos.

Os anticoncepcionais orais que contêm gestodeno, estão associados a uma menor hemorragia intermenstrual e à ausência de hemorragia de privação.<sup>1</sup>

Verificou-se que os contraceptivos orais que contêm gestodeno, são capazes de suprimir a expressão da aromatase no endométrio eutópico em doentes com endometriose o que pode explicar a sua eficácia no tratamento da endometriose.<sup>43</sup>

A partir de um estudo em que usou uma formulação de gestodeno notou-se ainda um decréscimo na pressão diastólica que foi atribuído ao efeito de anti-aldosterona (acção diurética) do gestodeno<sup>82</sup>

Também com este composto verificam-se as reacções adversas, as contra-indicações e precauções, assim como as interacções comuns aos progestagénios das novas gerações.

## 11.3 Ciproterona

---

O acetato de ciproterona é um derivado de progesterona e tem propriedades anti-androgénicas.<sup>84</sup>

Como já referido anteriormente a associação de ciproterona / etinilestradiol influencia beneficemente o estado hiperandrogénico: o acetato de ciproterona um antagonista competitivo do receptor de androgénio apresenta um efeito inibitório nas células alvo e produz uma diminuição da concentração de androgénio no sangue através de um efeito anti-gonadotrófico. Este efeito anti-gonadotrófico é ampliado pelo etinilestradiol que regula o aumento e a síntese de SHBG no plasma. Desta forma esta é uma associação indicada no tratamento de distúrbios andrógeno-dependentes em mulheres tais como acne, hirsutismo, etc.<sup>84</sup>

O efeito contraceptivo da combinação de ciproterona / etinilestradiol baseia-se na interação de diversos factores, sendo que os mais importantes são a inibição da ovulação e as alterações na secreção cervical. Esta associação tem ainda como benefícios a regulação do ciclo menstrual, a diminuição da dismenorréia e a diminuição do fluxo menstrual.<sup>84</sup>

O metabolismo deste composto ocorre via CYP3A4 do CYP P450 assemelhando-se aos outros progestagénios pelo que exhibe interações medicamentosas idênticas.<sup>84</sup>

Ao nível dos efeitos secundários verifica-se que não apresenta teratogenicidade, no entanto a administração de doses elevadas de acetato de ciproterona durante a fase de diferenciação sexual, provocou sinais de feminilização em fetos masculinos.<sup>84</sup>

No que corresponde às contra-indicações para este composto, estas são idênticas às que são referidas com outros progestagénios.

#### 11.4 Cloromadinona

---

A cloromadinona é um derivado de progesterona (pregnanos) que exhibe propriedades anti-androgénicas dado que desloca os androgénios dos seus receptores. Além disso não apresenta acções mineralocorticóides e anti-mineralocorticóides significativas ou seja não tem efeitos sob a aldosterona (hormona mineralocorticóide).<sup>87</sup> O seu perfil de segurança está relacionado à quase completa ausência destes efeitos e à falta de interferência com o metabolismo hepático.<sup>87</sup>

Este composto existe como contraceptivo oral combinado monofásico.

Ao nível da eficácia e segurança da associação de acetato de cloromadinona a 2 mg / etinilestradiol a 0,03 mg, verifica-se que o primeiro composto é conhecido por inibir a ovulação enquanto que o segundo garante um controlo satisfatório do ciclo com o mínimo de efeitos secundários relacionados com os estrogénios.<sup>87,29</sup>

Esta combinação de cloromadinona / etinilestradiol traz grandes benefícios para as mulheres jovens com perturbações do ciclo, dismenorréia e distúrbios cutâneos com seborreia e acne moderado. Verificou-se então, uma redução da dismenorréia relacionada com o uso de analgésicos, com o absentismo da escola/trabalho e com os sintomas sistémicos (tonturas, náuseas, diarreia e humor). Obtém-se ainda uma excelente estabilização do ciclo durante a toma deste contraceptivo oral combinado ocorrendo uma diminuição do número de mulheres com hemorragia intermenstrual, bem como a ausência de qualquer hemorragia.<sup>29</sup>

Estudos efectuados sobre a eficácia mostraram que durante a administração da combinação de cloromadinona / etinilestradiol os níveis séricos de esteróides hormonais, o desenvolvimento folicular e a reacção cervical foram profundamente suprimidos, este contraceptivo oral combinado reduziu ainda a espessura endometrial; circunstâncias essas que levam a condições desfavoráveis para a fecundação, a nidação, o que evita a gravidez.<sup>29</sup> Logo, durante o intervalo livre do contraceptivo oral os níveis de LH e FSH também aumentaram. A progesterona foi completamente suprimida durante a toma deste anticoncepcional, o que indica uma ausência de ovulação. O efeito marcante da cloromadinona / etinilestradiol pode ser explicado pela alta afinidade de ligação da cloromadinona aos receptores de progesterona, que é aproximadamente 30% superior ao da progesterona.<sup>87</sup>

Verificou-se ainda, que a incidência de tromboembolismo venoso durante o tratamento cloromadinona / etinilestradiol é baixa.<sup>29</sup>

Também foi observado, que a toma de cloromadinona / etinilestradiol não é relevante para o aumento de peso.<sup>29,87</sup>

Além disso as reacções adversas descritas, as precauções e contra-indicações, assim como as interacções assemelham-se aos dos outros contraceptivos orais mais recentes.

Em resumo, a associação de cloromadinona / etinilestradiol é um contraceptivo oral combinado bem tolerado e altamente eficaz, com pouca interferência na estabilidade do ciclo.<sup>87</sup>

### 11.5 Dienogest

---

O dienogest é um derivado de 19-nortestosterona e é diferente de outros progestagénios deste tipo pois tem um grupo cianometil, em vez de um grupo etinilestradiol no carbono 17. Além disso o dienogest exhibe propriedades de ambos, derivados 19-nortestosterona e derivados de progesterona, mas também tem propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas próprias. Este composto não tem efeitos estrogénicos notáveis, tem um ligeiro efeito anti-gonadotrófico, um potente efeito anti-proliferativo e apresenta actividade anti-androgénica.<sup>82</sup>

Este composto aparece como contraceptivo oral combinado monofásico.

O dienogest melhorou as queixas menstruais, dado que é associado a um bom controlo do ciclo, à redução do fluxo menstrual e a menos dismenorréia e foi bem tolerado em doses até 2,0 mg.<sup>88,82</sup>

Recomenda-se o uso de dienogest a 2,0 mg (dobro da dose da ovulação de determinada dose inibitória da progesterona) em associação com o etinilestradiol a 0,03 mg para a protecção efectiva da gravidez e bom controlo do ciclo.<sup>88</sup> Os índices Pearl de 0,34 em mulheres com idade entre 18-50 anos e de 0,40 em mulheres de 18-35 anos mostra que é um inibidor eficaz da ovulação.<sup>82</sup>

Ao nível dos efeitos adversos, contra-indicações e interacções não difere dos outros contraceptivos orais mais recentes. No entanto, pode-se realçar algumas avaliações feitas a partir de alguns estudos.

O valerato de estradiol / dienogest não exerce nenhum efeito clinicamente relevante sobre a maioria dos parâmetros hemostáticos, com os valores a permanecer dentro dos valores normais de referência; assim como foi associado a efeitos mínimos sobre os parâmetros lipídicos, com todos os níveis dos parâmetros lipídicos restantes dentro da normalidade.<sup>89</sup>

A maioria dos eventos adversos registados no ciclo de tratamento tendem a ser leves e típicos de medicação com progestagénio.<sup>88</sup>

Relativamente às interacções, verificou-se que a administração concomitante de dienogest e indutores do CYP3A4 pode resultar em elevadas taxas de *clearance* do dienogest.<sup>89</sup> O tratamento simultâneo com inibidores da CYP3A4 (ex: os antidepressivos, antifúngicos, cimetidina, diltiazem, macrólidos, verapamil) pode elevar as concentrações plasmáticas do dienogest, podendo aumentar os seus efeitos secundários.<sup>89</sup> Estas interacções também são verificadas com outros progestagénios.

## 11.6 Drospirenona

---

A drospirenona é essencialmente, um anti-mineralocorticóide. Este é um progestagénio “inovador”, derivado da 17-espironolactona diferente da maioria dos outros progestagénios actuais que são derivados da 19-nortestosterona. Esta tem tanto a actividade anti-androgénica como anti-mineralocorticóide. Existem duas apresentações que contêm este composto, são contraceptivos orais combinados monofásicos em que a drospirenona a 3 mg aparece associada a duas diferentes doses de etinilestradiol, 0,030 mg e 0,020 mg.<sup>90,31,38</sup>

Os benefícios não-contraceptivos dos contraceptivos orais combinados com drospirenona 3 mg / etinilestradiol 0,020 mg em regime 21 / 7 são consistentes com as

---

conhecidas propriedades anti-mineralocorticóides e anti-androgénicas da drospirenona.<sup>91</sup>

Alguns estudos demonstraram benefícios relacionados com a retenção de água, acne e outros problemas de pele e sintomas pré-menstruais.<sup>91</sup>

Além disso a drospirenona tem vários efeitos metabólicos favoráveis, incluindo o potencial para reduzir a pressão sanguínea e o peso.<sup>38</sup> Isto deve-se a uma outra vantagem potencial da drospirenona referente à sua actividade anti-mineralocorticóide que é semelhante à da progesterona natural. A este respeito, os estrogénios são conhecidos por aumentar a retenção de sódio, levando ao aumento de edema e os progestagénios, desogestrel e gestodeno derivados de nortestosterona, possuem alguma capacidade androgénica e são incapazes de neutralizar este efeito. Como consequência as mulheres que tomam contraceptivos orais combinados que contêm estes progestagénios sofrem de retenção de líquidos, edema e aumento do peso corporal. Ao contrário destes, a drospirenona tem mostrado compensar estes efeitos secundários. Esta vantagem é atribuída, primariamente ao facto da drospirenona induzir a natriurese leve, em segundo lugar à sua similaridade com a progesterona natural e por fim ao facto desta não apresentar retenção de sódio.<sup>90</sup> Verificaram-se então, diminuições do peso com esta nova substância, que não será uma perda de gordura mas que é sim devido à diminuição da retenção de água. Isto acontece, porque a drospirenona neutraliza os mineralocorticóides por inibir de forma competitiva a ligação da aldosterona aos receptores mineralocorticóides ao nível dos túbulos renais distais.<sup>91,92</sup>

A acumulação das evidências da eficácia e segurança das associações com drospirenona para estas indicações prevê uma nova opção para os dermatologistas no tratamento da acne e outras desordens hiperandrogénicas.<sup>31</sup> Realmente, a drospirenona é benéfica para doenças de pele relacionadas com os androgénios dado que a espironolactona é um esteróide sintético e um anti-androgénio que se liga competitivamente aos receptores androgénicos, que inibe a actividade da 5 $\alpha$ -redutase e que reduz a biossíntese de androgénios.<sup>28,31</sup>

A pílula anticoncepcional tem sido estudada noutras situações de hiperandrogenismo como é o caso da SOP, em que a melhora significativa foi observada em baixos níveis séricos de testosterona e aumento dos níveis de globulina de ligação da hormona sexual.<sup>31</sup> A forte capacidade de melhorar a produção desta globulina completa o espectro das actividades anti-androgénicas da drospirenona.<sup>38</sup>

Esta pílula anticoncepcional tal como outros contraceptivos orais combinados pode levar a um aumento da insulino-resistência. Existe um aumento acentuado nos níveis de insulina para manter a normoglicémia e também um aumento dos triglicéridos no soro, importante na indução da insulino-resistência. Sendo assim verifica-se uma glicémia estável enquanto os níveis de insulina aumentam ligeiramente. Além disso, as alterações ao nível dos lípidos e lipoproteínas são semelhantes para os contraceptivos orais combinados com progestagénios diferentes; ou seja, aumentos no colesterol total, LDL e triglicéridos e ao mesmo tempo têm efeitos benéficos sobre as HDL.<sup>38</sup> Assim, os riscos de efeitos adversos cardiovasculares e outros eventos graves em utilizadoras de anticoncepcionais orais com drospirenona foram considerados similares aos que aparecem associados aos outros anticoncepcionais orais mais recentes.<sup>31</sup>

Estudos recentes sugerem que o risco de tromboembolismo venoso para os contraceptivos com drospirenona / etinilestradiol situa-se num nível intermédio entre os contraceptivos de segunda e terceira gerações.<sup>93</sup>

Ainda a propósito de efeitos adversos e contra-indicações; verifica-se que este composto apesar de ter efeitos benéficos para a pele, deve ser evitado em doentes com insuficiência renal e insuficiência hepática porque o efeito anti-mineralocorticoide do progestagénio pode levar a hipercaliémia, pelo facto da drospirenona poder causar retenção de potássio.<sup>7,86</sup>

**Tabela 2 - Conclusões de estudos comparativos entre contraceptivos orais de diferentes gerações**

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Estudos comparativos entre compostos de diferentes gerações</b>
<u>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A redução média no total de lesões de acne facial foi de 62% para Yasmin<sup>®</sup> e 59% de Diane-35<sup>®</sup>; assim a Yasmin<sup>®</sup> mostrou ser tão eficaz quanto a Diane-35<sup>®</sup> no tratamento da acne.<sup>31</sup></li> <li>- A combinação de progestagénios anti-androgénicos: acetato de ciproterona, cloromadinona, dienogest, drospirenona com o etinilestradiol é mais benéfica do que outras combinações para mulheres com um distúrbio androgénico preexistente, (a drospirenona tem menos efeito sobre o hirsutismo do que a progesterona anti-androgénica).<sup>28</sup></li> <li>- Os contraceptivos com 2 mg de cloromadinona ou de acetato de</li> </ul>

	<p>ciproterona / 0,030 ou 0,035 mg de etinilestradiol produzem melhorias ou resolução da seborreia em 80% das utilizadoras, em 70% da acne, em 36% de hirsutismo e em mais de 86% na alopecia relacionada ao androgénio. <sup>25</sup></p>
<p><u>Doenças dos órgãos genitais e da mama</u></p>	<p>- Os anticoncepcionais orais de segunda e de terceira geração têm uma vantagem significativa na população de alto risco do cancro da mama comparativamente aos de primeira geração. <sup>1</sup></p>
<p><u>Sistema hemostático</u></p>	<p>- Os contraceptivos orais de terceira geração induzem duas a quatro vezes o risco relativo de tromboembolismo venoso pulmonar em comparação com contraceptivos de levonorgestrel. <sup>1</sup></p> <p>- Os contraceptivos orais de terceira geração causam uma resistência mais acentuada à proteína C (em portadores da mutação do factor V Leiden) o que resulta numa diminuição da sensibilidade à acção da proteína C activada. <sup>1</sup></p> <p>- Os efeitos protrombóticos de anticoncepcionais de terceira geração são devido ao aumento do efeito pró-coagulante e por outro lado, devem-se à diminuição do efeito anticoagulante. Estes efeitos parecem ser mais importantes com anticoncepcionais de terceira geração do que com os de segunda geração. <sup>1</sup></p> <p>-As utilizadoras de contraceptivos orais com desogestrel, drospirenona e acetato de ciproterona tiveram menor proteína S livre e níveis de antigénio TFPI livre do que as utilizadoras de contraceptivo com levonorgestrel, o que explica a diferente resistência à proteína C activada e o diferente risco trombótico de acordo com cada contraceptivo. <sup>70</sup></p> <p>- A comparação entre os contraceptivos com levonorgestrel e os contraceptivos com desogestrel demonstram que os últimos provocam um aumento dos factores de coagulação II e VII e diminui a V de coagulação. <sup>73</sup></p> <p>- A incidência de tromboembolismo venoso para mulheres que não apresentam factores de risco conhecidos para esta doença e que utilizam anticoncepcionais orais (com uma dose reduzida de etinilestradiol) demonstra que com o levonorgestrel ocorreram 20 casos por 100000 mulheres-ano enquanto que com o desogestrel /</p>

	gestodeno ocorreram 40 casos por 100000 mulheres-ano. Os contraceptivos que contêm acetato de ciproterona ainda apresentam maior risco trombótico quando comparado com os que têm levonorgestrel. <sup>71,70</sup>
<u>Doenças Cardiovasculares</u>	<p>- Os anticoncepcionais orais de etinilestradiol a 0,030 mg e levonorgestrel (segunda geração), desogestrel ou gestodeno (terceira geração) foram comparados e verificou-se que as utilizadoras dos contraceptivos de terceira geração comparadas a utilizadoras de contraceptivos de segunda geração relativamente ao risco cardiovascular, apresentam “Odds Ratio” de 0,5 (não significativa).<sup>1,94</sup></p> <p>- Os contraceptivos orais de terceira geração diminuem o risco de doença venosa, assim como o risco de doença arterial devido ao efeito favorável sob o nível da HDL.<sup>95</sup></p> <p>- O risco de enfarte do miocárdio é maior com contraceptivos orais de primeira e segunda geração do que para os de terceira geração.<sup>95</sup></p>
<u>Outros</u>	<p>- A associação de drospirenona a 3 mg / etinilestradiol a 0,030 mg comparativamente à associação de levonorgestrel a 0,150 mg / etinilestradiol a 0,030 mg demonstra que a drospirenona e o levonorgestrel têm efeitos benéficos semelhantes relativamente aos sintomas de retenção de água e incapacidade de concentração mas que a drospirenona é significativamente mais efectiva em aliviar os efeitos negativos durante a fase menstrual sendo o que apresenta melhor bem-estar físico.<sup>96</sup></p> <p>- A Yasmin<sup>®</sup> será uma alternativa razoável à Diane 35<sup>®</sup> no seu controlo do ciclo menstrual, assim como na diminuição do risco da hiperplasia ou cancro endometrial.<sup>38</sup></p> <p>- Existe um efeito positivo dos contraceptivos orais com desogestrel, gestodeno, norgestimato, no osso.<sup>34</sup></p>

Nota: Para verificar a composição de cada nome comercial dos contraceptivos orais consulte a tabela 1.

---

## 12. Contraceção de emergência

---

O uso de hormonas sexuais com o intuito de contraceção de emergência foi iniciado em Yale, na década de 60. Contudo, desde cedo foi notado que as elevadas doses de estrogénios que eram utilizadas tinham bastantes efeitos adversos, nomeadamente náuseas e vómitos. Em 1977 Albert Yuzpe propõe um método, que consistia na administração do contraceptivo oral combinado com doses elevadas de etinilestradiol e levonorgestrel após a relação sexual desprotegida (ex: quatro comprimidos compostos por 0,030 mg de etinilestradiol e 0,150 mg de levonorgestrel nas primeiras 72 horas e mais quatro comprimidos 12 horas mais tarde).<sup>7</sup>

A contraceção hormonal de emergência, também conhecida como contraceção pós-coito ou "pílula do dia seguinte" já está disponível no mercado há mais de cinco décadas, mas continua muito subutilizada dado que 50% das gestações indesejadas podiam ser evitadas com o uso da contraceção de emergência.<sup>97,20</sup>

A contraceção oral de emergência consiste num método contraceptivo hormonal para protecção da gravidez numa mulher que teve relações sexuais não protegidas ou protegidas insuficientemente ou ainda quando houve falha de outro método contraceptivo e quando não deseja engravidar.<sup>98,7</sup> Além disso, as mulheres que usam contraceptivos orais também devem estar cientes da contraceção de emergência como uma opção para quando não tomaram a pílula durante 2 ou mais dias e tiveram relações sexuais sem o uso de um método alternativo de contraceção.<sup>97</sup>

É possível que possam estar envolvidos múltiplos mecanismos para o efeito total da contraceção de emergência; supõe-se que poderá afectar a actividade dos espermatozóides, provocar alterações hormonais pré-ovulatórias ou nos marcadores de receptividade endometrial.<sup>20</sup>

Por definição, a contraceção é usada para evitar a gravidez indesejada. Assim, a contraceção de emergência deve incluir qualquer método utilizado após a relação sexual e antes da implantação do óvulo fecundado, pois o método ao ser usado após o estabelecimento da gestação (implantação) considera-se abortivo.<sup>97</sup>

A aceitabilidade da contraceção de emergência por mulheres e pelos profissionais de saúde depende das opiniões pessoais sobre a vida ou sobre a determinação do início da gravidez.<sup>20</sup>

Como já foi referido, o contraceptivo hormonal composto de levonorgestrel em doses elevadas actua de diferentes formas: quando é administrado na fase folicular este contraceptivo vai actuar sob a ovulação, atrasando ou inibindo a libertação do óvulo (fica indisponível para fecundação); actua sob a fertilização através do espessamento do muco cervical impedindo o espermatozóide de atingir o óvulo, ou então sob a nidacção através das alterações do endométrio, impossibilitando a implantação do ovo na parede do útero (afecta a sobrevivência do embrião no início).<sup>24,20, 95</sup>

Os contraceptivos orais de emergência têm a capacidade de alterar as características do ciclo menstrual, tais como a duração do ciclo (devido à inibição ou atraso ovulatório e alteração dos níveis de estrogénios e progesterona) e a duração da hemorragia menstrual do ciclo seguinte, isto quando a toma é feita no período pós-ovulatório.<sup>20</sup> A eficácia desta contracepção parece depender da altura do ciclo menstrual em que é feita a administração. Quando usada antes do aumento da hormona luteinizante, parece suprimir ou retardar a ovulação. Logo, estes contraceptivos tornam-se mais eficazes, quanto mais perto do momento da ovulação são administrados, pois são susceptíveis de interferir com a ovulação, também são mais eficazes quanto mais rápida for a toma após a relação sexual. Existem estudos que referem inclusive, que após a ovulação a contracepção de emergência é ineficaz, e que os efeitos pós-ovulatórios são improváveis.<sup>20</sup> A dosagem e a altura da toma dos contraceptivos orais de emergência são provavelmente os principais determinantes do impacto sobre a ovulação.<sup>20</sup>

Em Portugal existem os contraceptivos de emergência, Norlevo<sup>®</sup> e Postinor<sup>®</sup> que podem ser obtidos sem receita médica.<sup>98</sup> Hoje em dia existem estudos que comprovam a eficácia de 85% e uma maior tolerabilidade dos esquemas apenas com progestagénio.<sup>7,95</sup>

No ano de 2006 o Infarmed aprovou o contraceptivo Norlevo<sup>®</sup> que apresentava as formulações de 0,75 mg de levonorgestrel (2 comprimidos). Esta apresentação tem menos efeitos secundários e é melhor que os esquemas combinados. A eficácia é a mesma, independentemente de se tomar os dois comprimidos de uma vez (1,5 mg) ou com intervalos de 12 horas. Em termos de efeitos adversos, não há vantagem para qualquer um dos esquemas posológicos.<sup>5</sup> Além disso, tomado de uma forma ou de outra, este apresenta protecção análoga ao método de associação (Yuzpe) e a incidência de náuseas, vómitos e fadiga foi inferior ao método de associação.<sup>20,95</sup> O levonorgestrel tem uma semi-vida longa de cerca de  $24,4 \pm 5,3$  horas, o que justifica considerar uma

dose única da contraceção de emergência, bem como duas doses administradas com 12 horas de intervalo durante as 24 horas.<sup>99</sup>

Mais recentemente surgiu o levonorgestrel nas formulações de 1,5 mg, este só é eficaz quando administrado até 72 horas após relações sexuais desprotegidas; já com o esquema de duas doses de 0,75 mg de levonorgestrel, a segunda dose apenas é eficaz quando tomada até 24 horas após a primeira dose.<sup>99</sup> De hoje em dia só existem apresentações de 1,5 mg o que facilita a toma e evita o esquecimento ou atraso da segunda toma.

A OMS e a FDA provaram que a anticoncepção de emergência tem um excelente perfil de segurança em quase todas as mulheres.<sup>95</sup>

A anticoncepção de emergência com levonorgestrel é associada a náuseas e vómitos, cefaleias, fadiga, tonturas, menstruação abundante, sendo que estas perturbações menstruais são significativamente menores comparativamente ao tratamento combinado.<sup>99,48,26</sup>

Constata-se que o risco de tromboembolismo venoso susceptível ao uso de contraceptivos orais de emergência não é substancialmente superior ao risco de tromboembolismo venoso com os contraceptivos orais tradicionais, a despeito do maior teor de estrogénio e progestagénio. Logicamente o uso de contraceptivos de emergência deve representar um risco menor de doença venosa devido ao menor tempo de exposição.<sup>95</sup> Outro risco deriva da associação entre o uso prolongado de contraceptivos orais e o aumento do risco de doença arterial, especialmente o enfarte do miocárdio. Embora a exposição hormonal das mulheres através da toma de contraceptivos de emergência seja muito menor do que de o uso de contraceptivos orais a longo prazo, é importante explorar o seu relacionamento a fim de amenizar preocupações sobre a segurança da contraceção de emergência.<sup>95</sup>

Ao nível das contra-indicações, este contraceptivo não é recomendado em mulheres com disfunção hepática grave, síndromas de má absorção grave (doença de Crohn) ou a mulheres com risco de gravidez ectópica (risco relativamente baixo pois o contraceptivo previne a ovulação).<sup>26</sup> Além destas contra-indicações, este contraceptivo não é indicado na gravidez, não podendo interrompê-la, no entanto no caso deste método contraceptivo falhar e se confirme a gravidez, os resultados de estudos epidemiológicos com progestagénios indicam não haver ocorrência de malformações no feto.<sup>26</sup>

Relativamente às interacções verificam-se as mesmas para os contraceptivos orais combinados, devendo-se assim evitar a associação com os indutores enzimáticos.<sup>26</sup>

Uma advertência importante a ter em conta é relativa à administração da contraceção de emergência durante a fase da amamentação. Como o levonorgestrel é excretado no leite materno recomenda-se que a mulher amamente imediatamente antes da toma do contraceptivo e evite amamentar durante pelo menos 6 horas após a sua toma.<sup>26</sup>

Como foi anteriormente referido, as reacções adversas do uso da contraceção hormonal de emergência são menores relativamente aos contraceptivos orais, no entanto a contraceção de emergência é um método ocasional que não deve em nenhuma ocasião substituir um método contraceptivo regular.<sup>26</sup> A contraceção de emergência não previne a ocorrência da gravidez em todas as situações, sobretudo se não houver certeza da data da relação sexual desprotegida.<sup>26</sup>

### 12.1 Novo contraceptivo oral de emergência

---

A 13 de Agosto de 2010 surge o acetato de ulipristal, um composto que pode ser utilizado como contraceptivo oral de emergência e prevenir a gravidez até 120 horas após a relação sexual desprotegida ou após a falha do método contraceptivo.<sup>100</sup>

O novo contraceptivo, composto por um comprimido de 30 mg de acetato de ulipristal, é um agonista parcial e antagonista dos receptores da progesterona que inibe ou atrasa a ovulação. O ellaOne<sup>®</sup> é um Medicamento Sujeito a Receita Médica (MSRM) e está disponível na Europa (mas não nos EUA).<sup>100,101</sup>

Este é um membro de uma nova classe de medicamentos chamados moduladores selectivos dos receptores de progesterona que actua devido à sua elevada afinidade de ligação ao receptor da progesterona humana. Logo este medicamento é utilizado como pílula do dia seguinte porque bloqueia os efeitos da progesterona que é envolvida na ovulação.<sup>100,101,102</sup> Os dados farmacodinâmicos mostram que mesmo quando administrado imediatamente antes da ovulação, o acetato de ulipristal é capaz de adiar a ruptura folicular em algumas mulheres.<sup>102</sup> Este tem uma afinidade mínima para o receptor do androgénio e não tem afinidade para os receptores do estrogénio ou dos mineralocorticóides humanos.<sup>102</sup>

Como já foi referido o acetato de ulipristal é usado para prevenir a gravidez mas para além deste efeito benéfico este composto ainda pode ser usado para ajudar a tratar

miomas dolorosos, pois a hormona progesterona também “alimenta” miomas uterinos e este contraceptivo age bloqueando esses efeitos.<sup>101</sup>

Os efeitos adversos do acetato de ulipristal mais frequentemente observados foram: as cefaleias, as náuseas, a dor abdominal, a dismenorréia, a sensibilidade mamária a fadiga, as mialgias e as lombalgias, as tonturas, as perturbações do humor; efeitos adversos semelhantes aos outros contraceptivos orais de emergência compostos por levonorgestrel.<sup>100</sup>

As contra-indicações relativas a este medicamento revelam que não deverá ser tomado na gravidez.<sup>100</sup> No entanto é pouco provável que seja teratogénico dado que a sua toma é efectuada antes que a organogénese comece.<sup>48</sup> Relativamente às precauções; não é recomendada a administração deste contraceptivo em mulheres com história de gravidez ectópica, assim como verá ser evitada a repetição da sua toma no mesmo ciclo. Ainda como precauções deverá acrescentar-se, que após a administração deste contraceptivo deverá ser continuada ou iniciada a toma do contraceptivo habitual, mas tendo a noção que a ellaOne<sup>®</sup> poderá diminuir a sua eficácia pois tem uma alta afinidade para os receptores da progesterona, sendo então necessário o uso de métodos de barreira. Além disso este contraceptivo poderá ainda alterar o ciclo menstrual, podendo a menstruação ocorrer mais cedo ou mais tarde que o previsto. Quanto ao aleitamento desconhece-se se o acetato de ulipristal é excretado no leite, no entanto este é um composto lipofílico e pode teoricamente ser excretado no leite materno. Assim, depois da administração de ellaOne<sup>®</sup>, não é recomendada a amamentação durante pelo menos 36 horas.<sup>102</sup>

Ao nível das interações deve-se evitar o uso concomitante de fármacos indutores enzimáticos, como é verificado com os outros contraceptivos orais. Além disso, a administração associada a medicamentos que aumentam o pH gástrico (antiácidos) poderão diminuir as concentrações plasmáticas do acetato de ulipristal o que pode resultar numa diminuição do seu efeito.<sup>102</sup> Por sua vez, os inibidores enzimáticos potentes podem aumentar a exposição a este composto.<sup>102</sup>

O livre acesso aos contraceptivos orais de emergência é importante pois reduz o tempo da toma deste o que poderá representar um potencial aumento de 10% na prevenção de gravidezes não desejadas.<sup>48</sup> No entanto, o facto destes contraceptivos estarem disponíveis nas farmácias não quer dizer que deverá afectar os comportamentos sexuais, assim como a prática do uso dos contraceptivos orais.<sup>48</sup>

Tabela 3 - Contraceptivos orais de emergência existentes em Portugal

Norlevo <sup>®</sup> e Postinor <sup>®</sup> Medicamento Não Sujeito a Receita Médica (MNSRM)	Embalagem de 1 Comprimido de toma única, 1,5 mg de levonorgestrel, que pode ser tomado até 72 h após a relação sexual mal protegida, com diminuição da eficácia à medida que o tempo decorre.
ellaOne <sup>®</sup> (MSRM)	Embalagem com 1 Comprimido de toma única, com 30 mg de acetato de ulipristal. Apresenta eficácia constante até ao 5º dia após a relação sexual mal protegida.

*Adaptado do boletim Farmácia Prática (nº29, Junho de 2010)-Especial Contraceção Oral.* <sup>24</sup>

## 12.2 Papel do farmacêutico

A intervenção da equipa da farmácia é determinante para promover o uso correcto dos contraceptivos orais, assim como assegurar que a contracepção de emergência, particularmente a de indicação farmacêutica, é feita estritamente nos casos necessários de forma correcta e segura. O momento da dispensa da contracepção de emergência é uma altura particularmente propícia ao aconselhamento de métodos de contracepção seguros e efectivos, e encaminhamento para consultas de planeamento familiar. <sup>24,48</sup>

O farmacêutico deve então ter o conhecimento dos benefícios, dos efeitos secundários bem como das interacções dos contraceptivos orais existentes no mercado a fim de eliminar qualquer dúvida das utilizadoras, proporcionando assim o uso correcto e responsável dos contraceptivos orais.

---

### 13. Conclusão

---

Após a revisão bibliográfica verifica-se que o perfil de segurança dos contraceptivos orais mais recentes sofreu uma evolução relativamente aos contraceptivos orais antigos. Os contraceptivos orais modernos têm um décimo das hormonas, no entanto as advertências e precauções assemelham-se às dos mais antigos de maior dosagem.<sup>102</sup> Contudo é difícil propor novas modificações que possam ser favoráveis ao risco de doenças seleccionadas sem que aumentem os riscos de efeitos adversos.<sup>44</sup>

Na verdade, uma boa decisão de escolha do contraceptivo oral deve ter em conta as queixas dermatológicas da mulher (acne, hirsutismo), o histórico de doenças (obesidade, trombose venosa profunda, doenças cardiovasculares, cancro de ovário e cancro de mama, enxaqueca), a idade e os hábitos (tabagismo).<sup>28</sup>

Actualmente os ginecologistas e as doentes podem escolher de entre uma vasta gama de anticoncepcionais orais com diferentes perfis para atender às necessidades terapêuticas individuais.<sup>29</sup> O ponto fulcral na prescrição deste método contraceptivo deverá ser a dosagem do componente estrogénico, dando-se preferência à mais baixa dosagem capaz de manter o efeito contraceptivo, assim como o tipo de progestagénio.<sup>7</sup>

Verificou-se ainda, ao longo da monografia que os artigos contradizem-se relativamente aos benefícios e riscos dos contraceptivos orais. Este tipo de contradições poderá de alguma forma confundir os profissionais de saúde aquando da escolha do contraceptivo oral que seja mais adequado a uma determinada mulher. Existem porém conclusões que são comuns aos artigos pesquisados. Destas destacam-se o facto dos progestagénios de última geração terem sido projectados a fim de terem um potencial metabólico e vascular muito reduzido, a melhoria das alterações do perfil lipídico e a menor ocorrência de efeitos secundários. Além do mais, estes contraceptivos são altamente eficazes e são bem tolerados pela maioria das utilizadoras.<sup>26</sup>

Relativamente à contracepção de emergência constata-se que esta tem uma reprodução positiva para a saúde que não pode ser subestimada. E que esta não deve de forma alguma substituir o uso regular do contraceptivo oral habitual.<sup>48</sup>

É um facto que a gravidez indesejada pode ter consequências negativas em países subdesenvolvidos, assim como pode pôr em risco a vida de algumas mulheres.<sup>48</sup> No entanto a contracepção de emergência continua a ser uma questão complexa, a

aceitabilidade da contracepção de emergência por mulheres e clínicos pode depender das opiniões pessoais sobre a gravidez ou quando a vida começa e possíveis mecanismos pelos quais os contraceptivos de emergência actuam.<sup>20</sup> Algumas mulheres entendem que os contraceptivos de emergência são abortivos e recusam-se a usá-los com bases morais ou religiosas.<sup>20</sup>

Por fim salienta-se a importância do papel dos profissionais de saúde aquando da prescrição, dispensa e aconselhamento à população feminina quer dos contraceptivos orais tradicionais assim como dos contraceptivos orais de emergência.

Sendo que é de particular relevância o papel do farmacêutico dada a sua proximidade à comunidade e à confiança que lhe é depositada. Por estes motivos, é muito importante a actualização constante da informação, pois este tem que estar preparado, esclarecido, e pronto a informar os seus utentes.

---

**14. Bibliografia**

---

1. Ouzounian S, Verstraete L, Chabbert-Buffet N. Third-Generation Oral Contraceptives: Future Implications of Current Use Expert. Rev of Obstet Gynecol. 2008; 3(2): 189-201
2. Delahaye M-C. O Livro de Bolso da Mulher, Lisboa: Contexto, 1993: 137-143
3. Canto-Cetina TE, Cetina-Manzanilla J. Oral Contraceptives and Autoimmune Diseases. Current Women's Health Reviews. 2007; 3, 139-144
4. <http://spginecologia.pt> (acedido a 9 de Setembro de 2010)
5. Carbajal-Ugarte J, Cárdenas-Blanco A, Pastrana-Huananticoncepcional oral E, López-Berrios D. Eficacia y efectos adversos de anticonceptivos hormonales. Estudio comparativo Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2008; 46 (1): 83-87
6. Szarewski A e Guillebaud J. Contraceção: Manual para Mulheres e Homens. 1ªed. Lisboa: Climepsi Editores, 2000: 17-109
7. Vieira-Baptista P, Bessa-Monteiro S, Furtado MJ, Costa AR. O que há de novo em contraceção oral? Hospital de São João, Porto, Acta Obstetricia e Ginecologia Portuguesa, 2007; 1(2): 74-83
8. <http://www.thepill.com> (acedido a 12 de Novembro de 2010)
9. May E. 50 anos da pílula. Chronicle of Higher Education, 2010, Vol. 56 Issue34, pB4-B5
10. <http://www.mulherportuguesa.com> (acedido a 10 de Setembro de 2010)
11. Sheehy J. The Pill Still Safe, Effective, and Threatening after All These Years. The Humanist I September October 2010, 4-5
12. Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Contraception Today. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006: 1-32
13. <http://www.cienciahoje.pt> (acedido a 16 de Novembro de 2010)
14. <http://www.saudereprodutiva.dgs.pt> (acedido a 17 de Novembro de 2010)
15. <http://www.who.in> (acedido a 30 de Novembro de 2010)
16. Rozenbaum H. Guia Prático de Ginecologia, Mem Martins, edições cetop, 2005: 15-58
17. Seeley RR, Stephens, TD., Tate P, Anatomia & Fisiologia, 6ªed. Loures, Lusociência, 2003:1053-1057

18. Séguy, N. Martin. Manual de Ginecologia, Fundação Calouste Gulbenkian/Lisboa, 1977: 47-53
19. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto: <http://www.ff.up.pt> (acedido a 20 de Novembro de 2010)
20. Leung V, Levine M, Soon J. Mechanisms of Action of Hormonal Emergency Contraceptives. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(2): 158-168
21. Esteves A. et al. *Terapêutica Medicamentosa e as suas bases farmacológicas*. 4ª ed. Porto: Porto Editora, 2001: 31-745
22. Lech MM. and Ostrowska L. Risk of cancer development in relation to oral contraception. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* September 2006;11(3):162-168
23. Benagiano G., Primiero F. M. and Farris M. Clinical profile of contraceptive Progestins. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2004; 9:182-193
24. Boletim Farmácia Prática, Bimestral, nº29-Especial Contraceção Oral, Junho, 2010
25. Raudrant D. e Rabe T. Progestogens with Antiandrogenic Properties. *Drugs* 2003; 63(5)463-492
26. Índice Nacional Terapêutico, Lisboa, TUPAM editores, 2ºSemestre Verão/Outono, 2010, 603 a 1007
27. Ahrendt H. et al. The effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms: Results from two studies on oestrogen-related symptoms and dysmenorrhoea. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* December 2007; 12(4):354-361
28. Pitashny M, Martinez de Morentin H, Brenner S. *Oral Contraceptives: Mode of Action & Dermatologic Applications*, 2005
29. Anthuber S., Schramm G. A.K. and Marie- Heskamp L. S. Six-Month Evaluation of the Benefits of the Low-Dose Combined Oral Contraceptive Chlormadinone Acetate 2mg/Ethinylestradiol 0.03mg in Young Women *Clin Drug Investig* 2010; 30 (4): 211-220
30. Roell et al. Effect of oral contraceptives and ovarian cycle on platelet function *Platelets*, Informa UK Ltd. March 2007; 18(2): 165-170

31. Tan J. K. L., MD, FRCPC. New Developments in Hormonal Therapy for Acne, *Skin Therapy Letter*. 2007;12(7):1-3
32. Thiboutot DM. Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne. Section of Dermatology, Milton S. Hershey Medical Center, *JEADV*. 2001; 15 (Suppl.3):57-61
33. Lattakova et al. Oral contraception usage in relation to bone mineral density and bone turnover in adolescent girls. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, June 2009; 14(3):207-214
34. Cromer B. A. Effects of Hormonal Contraceptives on Bone Mineral Density. *Drug Safety* 1999 Mar; 20 (3): 213-222
35. Westberg L., Eriksson E. Sex steroid-related candidate genes in psychiatric disorders. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2008, 33(4): 319-330
36. Zervoudis S. et al. Oral Contraceptives With And Without Drospirenone In The Treatment Of Premenstrual Syndrome And Premenstrual Dysphoric Disorder a Multicentric Study of 92 Cases. *Acta Endocrinologica (Buc)*, 2008, vol. IV, no. 1, 47-58
37. Maia H. e Casoy J. Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* March 2008; 13(1):17-24
38. Pehlivanov B. and Mitkov M. Efficacy of an oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of women with polycystic ovary syndrome. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* March 2007; 12(1):30-35
39. Yildiz B. Oral Contraceptives in Polycystic Ovary Syndrome: Risk-Benefit Assessment *Semin Reprod Med*.2008; 26(1):111-120
40. Seracchioli R. et al. Post-operative Use of Oral Contraceptive Pills for Prevention of Anatomical Relapse or Symptom-recurrence after Conservative Surgery for Endometriosis *Human Reproduction*. 2009; 24(11):2729-2735
41. Pharmacotherapy is a viable option in the treatment of women with endometriosis. *Adis Data Information BV. All*. 2009: 9-13
42. Tokushige N. Peritoneal Endometriosis Effects of Progestogens and OCs on Nerve Fibers *Fertility Weekly* - November 16, 2009: 6

- 
43. H. Maia Jr et al. Endometriosis. The effect of oral contraceptives on aromatase expression in the eutopic endometrium of patients with endometriosis. *Gynecological Endocrinology*, Informa UK Ltd. March 2008; 24(3): 123-128
  44. Vecchia C. Oral Contraceptives and Cancer. *Drug Safety* 2001; 24 (10): 741-754
  45. Fernandez E. et al. *British Journal of Cancer* ,2001; 84(5): 722-727
  46. Bousser M-G e Kittner SJ. Oral contraceptives and stroke. *Cephalalgia* 2000; 20:183-189
  47. Mapa Terapêutico. Interações medicamentosas, Editor: Manuel José Guedes da Silva Lda, Ano 7, 2010, 63
  48. Lewington G e Marshall K. Access to emergency hormonal contraception from community pharmacies and family planning clinics. *Br J Clin Pharmacol*, 2006
  49. Bauer L K, MD, Wolf D., MSLS. Do antibiotics interfere with the efficacy of oral contraceptives? *Journal of Family Practice*. 2005; vol 54: (12): 1079-1080
  50. Summers A. Interaction of antibiotics and oral contraceptives. *Emergency nurse* 2008; vol 16: 20-21
  51. Weisberg E. Interactions between Oral Contraceptives and Antifungals/Antibacterials *Clin Pharmacokinet* 1999 May; 36 (5): 309-313
  52. Zhang H. et al. Pharmacokinetic Drug Interactions Involving 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol, *Clin Pharmacokinet* 2007; 46 (2): 133-157
  53. Wilbur K and Ensom M H.H. Pharmacokinetic Drug Interactions between Oral Contraceptives and Second-Generation Anticonvulsants *Clin Pharmacokinet* 2000 Apr; 38 (4): 355-365
  54. Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M, Schwabe S, Janticoncepcional oralbs D, Bialer M. DO New Antiepileptic Drugs Interact with Oral Contraceptives? *Epilepsy currents*, 2003:31-32
  55. Crawford P. Interactions between Antiepileptic Drugs and Hormonal Contraception. *CNS Drugs*, 2002; 16 (4): 263-272
  56. Sidhu J., Job S, Singh S & Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamics consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 61:2 191-199
  57. Christensen J. Oral Contraceptives Induce Lamotrigine Metabolism: Evidence from a Double-blind, Placebo-controlled Trial *Epilepsia*, 2007; 48(3):484-489

- 
58. El-Ibiary S. Y. and Cocohoba J. M. Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, June 2008;13(2):123-132
  59. Summary of Evidence Regarding Potential Drug Interactions between Hormonal Contraception and Antiretroviral Therapies. *MMWR Recommendations & Reports*, 2010;Vol. 59 / RR-4:82-84
  60. Negro R. Pharmacokinetic Drug Interactions with Anti-Ulcer Drugs *Clin Pharmacokinet* 1998; 35 (2): 135-150
  61. Will-Shahab L., Bauer S., Kunter U., Roots I., Brattström A. St John's wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009; 65:287-294
  62. Williamson E M. Drug Interactions Between Herbal and Prescription Medicines *Drug Safety* 2003; 26 (15): 1075-1092
  63. Caruso S et al. Cytological aspects of the nasal respiratory epithelium in reproductive-age women taking oral contraceptives. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, December 2006;11(4):250-257
  64. Pymar H., Creinin M. The Risks of Oral Contraceptive Pills. *Semin Reprod Med*. 2001;19(4)
  65. Shapiro S. Oral contraceptives, hormone therapy and cardiovascular risk. *Climateric*, 2008;11:355-363
  66. Zeitoun K. e Carr B.R. Is There an Increased Risk of Stroke Associated with Oral Contraceptives? *Drug Safety*, 1999 Jun; 20 (6): 467-473
  67. *AJPH* April 1978, Vol. 68, No. 4
  68. Oral contraceptives Acute myocardial infarction: case report *Reactions* 11 Apr/18 Apr 2009 No. 1247/1248, 27
  69. Farmácia Portuguesa, publicação bimestral, nº189, Setembro/Outubro 2010
  70. Hedenmalm K, Samuelsson E. and Spigset O. Pulmonary embolism associated with combined oral contraceptives: reporting incidences and potential risk factors for a fatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004: 83: 576-585
  71. Van Vliet H. A. A. M. et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6: 346-351

72. Legnani H. et al. Venous tromboembolism, oral contraceptives and high prothrombin levels. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2003; 1:112-117
73. Van Hylckama Vlieg A. e Rosendaal F.R. Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep venous thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2003,1:2186-2190
74. Casey P. M., Cerhan J R, and Pruthi S, M.D. Oral Contraceptive Use and the Risk of Breast Cancer. *Mayo Clin Proc.* January 2008;83(1):86-91
75. Narvaiza D.G. et al. Effect of Combined Oral Contraceptives on Breast Epithelial Proliferation in Young Women. *The Breast Journal*, 2008, Volume 14 Number 5, 2008: 450-455
76. Wingrave S., Kay C., Vessey M. Oral contraceptives and diabetes mellitus, *British Medical Journal*, 6 January, 1979:23
77. Ian F. et al. The Effects of Different Formulations of Oral Contraceptive Agents on Lipid and Carbohydrate Metabolism. *N Engl J Med*, 1990; 323:1375-1381
78. R O. et al. Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, April 2006; 22(4): 198-206
79. Kuritzky L., *Travel Medicine Advisor*, 2008:40
80. Short M. User Satisfaction with the Combined Oral Contraceptive Drospirenone 3mg/Ethinylestradiol 20µg (Yasminelle®) in Clinical Practice. *Clinical Drug Invest*, 2009; 29 (3): 153-159
81. Shawe J e Lawrenson R. Hormonal Contraception in Women with Diabetes Mellitus *Treat. Endocrinol*, 2003; 2 (5): 321-330
82. Zeun S.et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, June 2009;14(3):221-232
83. Vigl M. et al Contraception in Women With Congenital Heart Disease. *amjcard* 2010; 1317-1321
84. <http://www.infarmed.pt> (acedido a 27 de Maio de 2011)
85. Bousser M-G et al Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. *Cephalalgia*, 2000; 20, 155-156
86. Piascik, P *Recent Advances in Oral and Transdermal Contraception*, 2008

- 
87. Spona et al. Efficacy and safety of a low-dose oral contraceptive, (0.03 mg ethinyl oestradiol and 2 mg chlormadinone acetate) Belara<sup>®</sup>, over three medication cycles. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, March 2008; 13(1):39-48
  88. Moore C. Influence of Dienogest on Ovulation in Young Fertile Women. *Clin Drug Invest*, 1999 Oct; 18 (4): 271-278
  89. Hoy S M. e Scott L J. Estradiol Valerate/Dienogest in Oral Contraception. *Drugs* 2009; 69 (12): 1635-1646
  90. Amir O, Biron-Shental T, Shabtai E. Birth Control Pills and Nonprofessional Voice: Acoustic Analyses *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, October 2006; Vol. 49, 1114-1126
  91. Pollara T., Kelsberg G., Safranek S. What is the risk of adverse outcomes in a woman who develops mild hypertension from OCs? *The Journal of Family Practice*, November 2006; Vol 55, no 11, 986-988
  92. Zahradnik H. P. Belara – a reliable oral contraceptive with additional benefits for health and efficacy in dysmenorrhoea. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 2005; 10 (Supplement 1):12–18
  93. Guimarães M. *Boletim de Farmacovigilância*, vol.14, nº2, 2º trimestre 2010
  94. Kluff C. Effects on Haemostasis Variables by Second and Third Generation Combined Oral Contraceptives: A Review of Directly Comparative Studies. *Current Medicinal Chemistry*, 2000; 7: 585-591
  95. Turner A N e Ellertson C. How Safe is Emergency Contraception? *Drug Safety*, 2002; 25 (10): 695-706
  96. Kelly S. et al. Effects of Oral Contraceptives Containing Ethinylestradiol with Either Drospirenone or Levonorgestrel on Various Parameters Associated with Well-Being in Healthy Women. *Clin Drug Investig*, 2010; 30 (5)325-336
  97. Creinin M. Emergency Contraception: More Than A Morning After Pill *Medscape General Medicine*. 1996; 1(1)
  98. *Cedime Informação*, Publicações Farmácia Portuguesa, Nov-Dez 2000, nº62, 5-6
  99. Hansen L., Saseen J., Teal S. Levonorgestrel-Only Dosing Strategies for Emergency Contraception. *Pharmacotherapy*, 2007; 27(2):278-284
  100. Lowes R. FDA Approves Emergency Contraceptive With 5-Day Time Frame
  101. Mann D. Emergency Contraception May Reduce Fibroid Size, Bleeding

102. <http://www.emea.europa.eu> (acedido a 25 de Maio de 2011)