

MUNDO farmacêutico®

Ano 4 - N.º 20 - Janeiro/Fevereiro de 2006 - Publicação bimestral - 3€ (IVA inc.)

Com a
garantia
JAS
FARMA
FARMACÊUTICO

Actualidade
em contracepção
hormonal

Doenças
inflamatórias
intestinais

9.ªs Jornadas Científicas
de Análises Clínicas

Leishmaniose visceral
em doentes VIH⁺

Fleming e a penicilina (I



Esta edição inclui uma revista e um suplemento.



Actualidade em contracepção hormonal

A investigação biomédica dos últimos anos permitiu que novas formulações e sistemas de libertação hormonal se encontrem actualmente no mercado, tendo em vista um aumento da eficácia, uma diminuição dos efeitos adversos e/ou uma melhor aceitabilidade e adesão à terapêutica por parte das utilizadoras destes métodos contraceptivos.

Os avanços neste campo incluem:

1. Diminuição das doses de estrogénio utilizadas
2. Novos progestagénios
3. Novos sistemas de libertação hormonal

1. Contraceptivos orais (CO) de baixa dosagem

Um dos primeiros avanços no campo da contracepção oral foi a progressiva redução das dosagens hormonais utilizadas. Recorde-se que a primeira pílula a ser comercializada, na década de 60, continha 150 µg de mestranol (precursor *in vivo* do etinilestradiol) na sua formulação. Desde então, as companhias farmacêuticas têm vindo a introduzir no mercado formulações orais com menores dosagens hormonais, procurando deste modo diminuir os efeitos adversos sem que venha a ocorrer perda de eficácia. Surgem, assim, os «CO de baixa dosagem», caracterizados por possuírem, na sua formulação, 15-25 µg de etinilestradiol (enquanto que os restantes CO possuem, actualmente, 25-35 µg de etinilestradiol).

Sabe-se, hoje, que o aparecimento dos efeitos adversos se encontra em estreita ligação com as dosagens hormonais utilizadas, pelo que não é de estranhar que, com os CO de baixa dosagem, a sua frequência e/ou gravidade se reduza. É o caso, por exemplo, do risco de tromboembolismo venoso: encontra-se actualmente provada a existência de uma relação directa entre a dose de estrogénio utilizada e o risco de ocorrência deste efeito adverso grave. No entanto, convém não esquecer que diversos estudos continuam a demonstrar a ocorrência de efeitos graves em mulheres que tomam estes CO, nomeadamente, a nível cardiovascular. Assim, em relação às mulheres que não fazem qualquer tipo de contracepção hormonal, as mulheres que tomam os CO de baixa dosagem correm um risco quatro vezes superior de tromboembolismo venoso, 2, 3 vezes superior de acidente vascular isquémico e duas vezes superior de enfarte agudo do miocárdio. Estas dimensões ainda se podem tornar mais elevadas se se considerarem mulheres fumadoras, com mais de 35 anos, a sofrerem de enxaquecas ou a apresentarem outros factores de risco.

A problemática em torno dos CO de baixa dosagem prende-se também



Doutora Margarida Castel-Branco

Assistente convidada do Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
mmcb@ci.uc.pt



Prof.ª Doutora Isabel Vitória Figueiredo

Professora auxiliar com nomeação definitiva do Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
vitoriai@ci.uc.pt

com a sua eficácia. Serão eles tão eficazes como os anteriores? Aparenter sim, desde que se faça o uso correto do método (a toma do comprimido deva ser feita, com excepção do período de pausa, todos os dias, sensivelmente à mesma hora; devem-se também evitar interações medicamentosas). No entanto, mas dúvidas colocam-se em relação ao mecanismo de acção através do qual actuam. Embora os estudos capazes de documentar o desenvolvimento folicular durante a toma dos CO de baixa dosagem ainda sejam escassos, há resultados que apontam para que, devido às baixas dosagens hormonais utilizadas, a inibição da ovulação ocorra num menor número de ciclos do que aquele que seria de esperar (pode chegar mesmo a ocorrer em apenas 72% dos ciclos de medicação). Nesses casos, a eficácia contraceptiva será

seguida graças a outros mecanismos de acção, nomeadamente o espessamento do muco cervical (dificultando a progressão dos espermatozoides) e a ocorrência de alterações no endométrio (impedindo a implantação do embrião, caso tenha ocorrido uma fecundação).

2. Novos progestagénios

O componente progestagénico dos CO é, tradicionalmente, baseado numa de quatro gerações de compostos, tendo como critério o momento em que ocorreu a sua introdução no mercado (e não a estrutura ou acção farmacológica, o que, por vezes, se torna bastante confuso e cientificamente pouco útil):

– os «CO de 1.ª geração» contêm progestagénios como a noretindona, o noretinodrel, o etinodiol e o linestrenol;

– os «CO de 2.ª geração» incluem como progestagénios o levonorgestrel e o norgestrel;

– os «CO de 3.ª geração» contêm compostos como o desogestrel, o seu metabolito activo etonogestrel, o norgestimato, e o seu metabolito activo norelgestromina, e o gestodeno;

– os «CO de 4.ª geração» incluem a ciproterona e a drospirenona;

Os progestagénios inicialmente incluídos nos CO são derivados da 19-nortestosterona, o que lhes confere, para além da actividade progestagénica, alguma actividade androgénica, com os efeitos adversos que lhes estão associados (ex.: levonorgestrel). Mais tarde, na busca de um menor rol de efeitos adversos e de uma maior eficácia contraceptiva, apareceram novos progestagénios praticamente destituídos de actividade



androgénica (ex.: desogestrel, gestodeno). Actualmente, são já comercializados CO contendo progestagénios com actividade antiandrogénica (ex.: ciproterona e drospirenona).

Nos últimos anos, a controvérsia em relação aos efeitos adversos desencadeados pelos novos progestagénios tem sido grande. Teoricamente, os progestagénios de 3.ª geração, ao serem praticamente destituídos de actividade androgénica, reduzem consideravelmente os efeitos adversos associados ao uso dos contraceptivos. No entanto, diferentes estudos revelam resultados contraditórios. Por exemplo, se a maioria dos estudos sugere que o risco de acidente vascular e de enfarte do miocárdio é menor com os CO de 3.ª geração, já são poucos os estudos que afirmam uma redução do risco para o tromboembolismo venoso. Há mesmo alguns estudos que apontam para um aumento do risco de ocorrência de doença tromboembólica resultante da alteração de diversos parâmetros hemostáticos, alteração essa que parece ser mais acentuada quando se consideram os CO de 3.ª geração. Relativamente aos CO de 4.ª geração, os estudos são ainda muito escassos, mas salienta-se o facto de os progestagénios ciproterona e drospirenona estarem incluídos em formulações contendo etinilestradiol em quantidades relativamente elevadas (35 e 30 µg, respectivamente).

Com os novos progestagénios coloca-se também a questão do mecanismo de acção que efectivamente se verifica. De facto, ao surgirem compostos mais potentes, estes são utilizados em doses mais baixas, pelo que, à semelhança do que acontece com o etinilestradiol, estes compostos também são eliminados da circulação mais rapidamente e, como consequência, durante os sete dias de pausa em cada ciclo de medicação, o organismo pode ter tempo de reagir com um desenvolvimento folicular capaz de induzir uma ovulação. Alguns autores começam mesmo a propor que o período de pausa de sete dias seja reduzido a apenas 3-4 dias em cada ciclo, de modo a que a inibição da ovulação ocorra desejavelmente em todos os ciclos.

3. Novos sistemas de libertação hormonal

Finalmente, e em jeito de resposta às exigências do mundo moderno, tem-se vindo a assistir, nos últimos anos, à introdução no mercado de novas opções contraceptivas, nomeadamente no que se refere a novas vias de administração e a sistemas de libertação hormonal de longa duração. Atendendo ao facto de estas alternativas aos CO ainda serem bastante recentes no mercado, optou-se por fazer referência ao seu nome de registo em Portugal.

3.1. Novas vias de administração

3.1.1. Anel vaginal

O NuvaRing® é um anel flexível e transparente, feito a partir de um co-polímero de vinilacetato de etileno, com um diâmetro exterior de 54 mm e uma espessura de 4 mm. Este anel, uma vez inserido na vagina, está preparado para libertar, diariamente e de forma contínua ao longo de três semanas, 15 µg de etinilestradiol e 120 µg de etonogestrel.

Em jeito de resposta às exigências do mundo moderno, tem-se vindo a assistir, nos últimos anos, à introdução no mercado de novas opções contraceptivas, nomeadamente no que se refere a novas vias de administração e a sistemas de libertação hormonal de longa duração.

As vantagens associadas a esta via de administração são várias: problemas gastrointestinais, evita a metabolização de primeira passagem pelo fígado, permite obter níveis plasmáticos constantes ao longo do ciclo e possibilita a administração conjunta de um estrogénio com progestagénio em doses mais baixas do que as utilizadas nos CO que favorece o seu perfil de segurança sem prejudicar a inibição

ovulação e o controlo do ciclo. A facilidade de inserção e remoção do anel e a não exigência de manipulação diária (o anel é colocado por um período de três semanas, a que se segue uma pausa de uma semana, altura em que ocorre a hemorragia de privação) são aspectos que facilitam a adesão à terapêutica.

Convém não esquecer, contudo, que se trata de um método de libertação hormonal combinada, como todos os CO, que

desencadeia efeitos adversos mais ou menos graves. Embora a experiência clínica com este método ainda seja escassa, há já pelo menos uma referência de doença tromboembólica associada ao uso deste anel vaginal. Além disso, estão descritos alguns casos de afecções locais, como leucorreia e vaginite.

No que se refere à eficácia, convém também não esquecer que a semelhança do que acontece com os CO, a interacção com fármacos capazes de provocar um aumento das enzimas microsossomais hepáticas (antiepilépticos, rifampicina, ritonavir, griseofulvina, hiperico) pode provocar um aumento da metabolização das hormonas sexuais, com consequente redução da eficácia contraceptiva do método. No entanto, a administração conjunta com alguns antibióticos em nada parece afetar os níveis de hormonas no sangue, uma vez que estas não têm de passar pelo tracto gastrointestinal, antes de chegarem à circulação sistémica.

3.1.2. Sistema transdérmico

O sistema transdérmico Evra® é um adesivo com 20 cm² de área, uma vez aplicado sobre a pele (nádegas, costas, braços ou abdómen), preparado para libertar, diariamente e de forma contínua ao longo de 21 dias, 20 µg de etinilestradiol e 150 µg de norelgestromina.

Tal como a via vaginal, a via transdérmica tem como vantagem a ausência de interacções gastrointestinais, a não ocorrência de metabolismo de primeira passagem hepática e a obtenção de níveis plasmáticos mais estáveis ao longo do ciclo do que os atingidos com a administração oral (embora não tão estáveis como os conseguidos com a administração vaginal). A facilidade de colocação do adesivo e a não exigência de toma diária (o adesivo é colocado por um período de uma semana, e significa apenas três adesivos/ciclo) são aspectos que facilitam a adesão à terapêutica.

Os efeitos adversos do adesivo contraceptivo são os mesmos dos dados que o que difere é apenas a via de administração das hormonas utilizada (via transdérmica versus via oral). Assim, não é de estranhar, por exemplo, que também se associem ao adesivo contraceptivo sintomas acrescidos de doença tromboembólica. Adicionalmente, pode ocorrer irritação da pele no local de colocação do adesivo.

No que se refere à eficácia, é de extrema importância que o adesivo se mantenha aderente à pele durante todo o tempo em que se encontra



colocado, de modo a garantir a adequada libertação hormonal para a circulação. Se isso não acontecer, os níveis hormonais plasmáticos diminuem e a eficácia contraceptiva não pode ser garantida. Também se pode verificar diminuição da eficácia em mulheres com peso superior a 90 kg. É ainda de referir que, uma vez na circulação sistémica, as interações medicamentosas, especialmente com fármacos indutores enzimáticos, não podem ser negligenciadas.

3.2. Sistemas de libertação hormonal de longa duração

3.2.1 Dispositivo intra-uterino (DIU) com progestagénio

Os DIU encontram-se entre os métodos contraceptivos mais antigos ainda em uso. No entanto, o recurso a um DIU capaz de libertar localmente um progestagénio durante um período de tempo prolongado é relativamente recente. Mirena® é um DIU em forma de T que, uma vez colocado no útero, está preparado para libertar, diariamente, 20 µg de levonorgestrel directamente no interior da cavidade uterina, ao longo de cinco anos. Requer intervenção médica para a sua aplicação e remoção.

Os mecanismos de acção envolvidos são vários e podem ser classificados em dois grandes grupos: os que ocorrem antes e os que ocorrem depois da fecundação. Os mecanismos contraceptivos propriamente ditos resultam tanto da presença de um corpo estranho no interior do útero, com o consequente desenvolvimento de uma reacção inflamatória local, como da acção do progestagénio sobre a cavidade uterina, com o consequente espessamento do muco cervical. Assim, a possível acção contraceptiva do DIU faz-se sentir na inibição da migração dos espermatozóides ao longo do tracto reprodutor feminino, na alteração do transporte do óvulo ao longo da trompa de Falópio e na inviabilização e/ou destruição do óvulo antes de ter ocorrido a fecundação. No que respeita ao fenómeno da ovulação, diversos estudos revelam que, por acção do progestagénio libertado localmente, não se consegue uma efectiva inibição da sua ocorrência, estimando-se que 85% das mulheres que usam este dispositivo sejam ovulatórias. Por sua vez, os mecanismos de acção que ocorrem após uma fecundação – e que, por isso mesmo, podem ser classificados como abortivos – incluem o atraso ou aceleração do transporte do embrião ao longo da trompa, a inviabilização e/ou destruição do embrião antes de este atingir o útero, e o impedimento da nidacção, resultante da forte supressão endometrial. Estes últimos mecanismos parecem ser os principais responsáveis pela elevada eficácia do DIU contendo levonorgestrel: em comparação com o DIU de cobre, observa-se com este método a existência de um muco cervical mais favorável à penetração dos espermatozóides, pelo que a forte supressão do endométrio se revela como sendo o principal mecanismo capaz de evitar o sucesso de uma gravidez.

As complicações associadas ao uso do DIU vão desde o aparecimento de infecções ao risco de expulsão do dispositivo e da ocorrência de perfuração uterina. Como efeitos indesejáveis citam-se um *spotting* inicial, o aparecimento de quistos funcionais nos ovários, irritabilidade, cefaleias e aumento de peso. Em relação às mulheres que usam o DIU, encontram-se ainda descritas situações mais graves, tais como complicações menstruais, anemia, doença inflamatória pélvica, actinomicose pélvica, salpingite, esterilidade, lesão cervical do útero, cancro do útero, maior risco de aborto, no caso de se desenvolver uma gravidez, e mesmo a morte.

3.2.2 Implante com progestagénio

O Implanon® é um implante subcutâneo em forma de bastão flexível de 4 cm x 2 mm que, uma vez inserido na face interna superior do braço

não dominante, está preparado para libertar, ao longo de três anos, 67 µg de etonogestrel, com uma taxa de libertação inicial diária de 67 µg, que vai diminuindo ligeiramente ao longo do tempo (até cerca de 30 µg). Não requer intervenção médica para a sua aplicação e remoção.

Tal como os CO que apenas contêm progestagénios, este si actua por inibição da ovulação, por aumento da viscosidade do muco cervical e por impedimento da proliferação do endométrio, tornar em última instância, inadequado à nidacção do embrião. A sua elevada eficácia e impedimento da ocorrência/desenvolvimento de uma gravidez é elevada. Note-se, no entanto, que em mulheres com maior peso corporal pode ocorrer uma diminuição da eficácia no 3.º ano de utilização, necessitando de remoção precoce do implante.

Os efeitos indesejáveis são semelhantes aos equacionados para os progestagénios administrados por via oral: padrão hemorrágico variável, aparecimento de quistos funcionais nos ovários, aumento de peso, hipertensão, mamária, acne, hirsutismo, cefaleias, irritabilidade e agravamento de sintomas depressivos. Embora a experiência clínica com o Implanon® seja escassa, estudos anteriores não descaram a hipótese de o uso do implante poder implicar riscos acrescidos de problemas vesiculares, de aumento da resistência à insulina ou de trombocitopenia. Podem ainda ocorrer efeitos locais relacionados com a inserção e a remoção do implante.

3.2.3. Injectável com medroxiprogesterona

O Depo Provera® é um injectável contendo 150 mg de medroxiprogesterona, um derivado da progesterona que reproduz os efeitos farmacológicos e toxicológicos desta. A sua administração é intramuscular e deve ser feita cada três meses. O seu uso como contraceptivo restringido a situações de fluxo menstrual muito abundante, contraindicado aos estrogénios e/ou dificuldade na utilização de outros métodos contraceptivos.

A medroxiprogesterona actua por inibição da ovulação, por aumento da viscosidade do muco cervical e por impedimento da proliferação do endométrio, tornando-o, pelo contrário, secretório, e, por consequência, inadequado à nidacção do embrião.

Aos efeitos adversos dos progestagénios juntam-se uma acção de diminuição da densidade mineral óssea, com consequente desenvolvimento de osteoporose e risco de fracturas, resultante dos baixos níveis de estrogénios circulantes, e alterações negativas no perfil lipoproteico, capazes de desencadear sintomas vasomotores relevantes. O risco de cancro da mama também se encontra aumentado. O retorno à fertilidade é bastante tardio (geralmente não inferior a 18 meses após a suspensão da terapêutica).

Por último, convém não esquecer que a medroxiprogesterona é considerada teratogénica (foram detectadas malformações genitais e cardíacas em fetos de ambos os sexos), pelo que uma eventual falha do método pode ter efeitos muito nefastos para o novo ser concebido. ■

Referências:

- Baerwald & Pierson. *Obstet. Gynaecol. Can.* 26 (2004) 19-24 / Burkman. *Am. J. Obstet. & Gynecol.* 190 (2004) S49-S53 / Gerstman [et al.] *Am. J. Epidemiol.* 133 (1991) 32-37 / Heuser [et al.] *Z. Med. J.* 117 (2004) U1176 / Kemmerer [et al.] *Stroke.* 33 (2002) 1202-1208 / Lari [et al.] *Family Medicine.* 36 (2004) 690-691 / Lidegaard [et al.] *Contraception.* 65 (2002) 305-307 / Meirik [et al.] *Human Reprod. Update* 9 (2003) 49-59 / Mishell. *Contraception* 71 (2005) 305-307 / Noci [et al.] *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biology.* 104 (2002) 73-75 / Rossing [et al.] *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biology.* 95 (2001) 193-197 / Stanford & Mikolajczyk. *Obstet. Gynecol.* 187 (2002) 1699-1708 / Tanis [et al.] *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 17-21 / Van Grootheest & Vrieling. *BMJ.* 326 (2003) 257 / Van Heusden & Fauser. *Contraception* (1999) 237-243 / Vaya [et al.] *Thrombosis Res.* 112 (2003) 121 / Voora & Vijayan. *J. Thrombolysis.* 15 (2003) 105-108.