

# ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS CONTENDO APENAS PROGESTÁGENOS E SEUS PRINCIPAIS EFEITOS

## HORMONAL CONTRACEPTIVES CONTAINING ONLY PROGESTINS AND THEIR MAIN EFFECTS

ANNA BÁRBARA RIBEIRO **ARAUJO**<sup>1\*</sup>, ANELISE MOLINARI **PARREIRA**, CAROLINA DE ASSIS **VALADARES**<sup>1</sup>, CATARINA AGUIAR **TOURINHO**<sup>1</sup>, PRISCILLA VICTORIA **PINTO**<sup>1</sup>, JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE **SOUZA**<sup>2</sup>

1. Acadêmica de Medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS-BH; 2. Graduado em medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais; Graduado em Direito pela Faculdade Pitágoras. Doutor em Medicina pela UFMG. Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher da Faculdade de Minas - FAMINAS-BH.

\*Rua dos Melões, 141, apto 202 Bloco 4, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-075. [annabaribeiro@hotmail.com](mailto:annabaribeiro@hotmail.com)

Recebido em 28/02/2016. Aceito para publicação em 06/04/2016

### RESUMO

Atualmente, existem como opções de contracepção hormonal métodos combinados (estrógenos e progestógenos) e contendo apenas progestógenos, ambos com eficácia contraceptiva similar. Os progestágenos são esteróides que podem ser sintéticos ou naturais. A progesterona é o único progestágeno natural, ou seja, produzido pelo corpo humano. Os progestágenos sintéticos são chamados de progestinas e são classificados de acordo com sua estrutura química em derivados da 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona e derivados da 19 nor-testosterona que exercem funções semelhantes às da progesterona, além de apresentarem manutenção da sua atividade terapêutica quando administrados por via oral, o que não ocorre com a progesterona. Os mecanismos de ação dos anticoncepcionais contendo apenas progestagênios são a anovulação (comum à praticamente todos os métodos contraceptivos hormonais), o espessamento do muco cervical (tornando inviável a passagem dos espermatozoides), atrofia do endométrio (torna-se um ambiente hostil à nidificação) e alteram as secreções e o peristaltismo na tuba uterina, dificultando o transporte do espermatozoide ou do óvulo. Os contraceptivos contendo apenas progestagênios são indicados a mulheres que possuem qualquer intolerância ou contra-indicação formal ao estrogênio, em contracepção de emergência ou durante a amamentação; já que não inibem a produção de leite, como ocorre no caso de contraceptivos combinados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Progestágenos, minipílulas, contraceptivos, progestinas.

### ABSTRACT

Currently there are as of hormonal contraception options, combined methods (estrogen and progestin) and containing only progestin, both with similar contraceptive efficacy. The progestogens are steroids which maybe synthetic or natural. Progesterone is the only natural progestin, produced by the

human body. Synthetic progestins are called progestins and are classified according to their chemical structure in derivatives of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone and derivatives of 19-nor-testosterone and perform functions similar to those of progesterone, beside spresenting main taintheir therapeutic activity when administered orally, which does not occur with progesterone. The contraceptive mechanism of action containing only progestogens are anovulation (common to all hormonal contraceptive methods), the thickening of the cervical mucus (impeding the passage of sperm), endometrial atrophy (light up a hostile environment for the implantation) and alter the secretions and peristalsis in the fallopian tube, hindering the transport of sperm. Contraceptives containing only progestin are given to women Who have no formal intolerance or contraindication to estrogen in emergency contraception or during breast feeding, as it does not inhibit the reduction of milk, as in the case of combined contraceptives.

**KEYWORDS:** Progestins, minipills, contraceptives, progestins.

### 1. INTRODUÇÃO

Desenvolvido nos EUA e aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) em 1960, o ENOVID do laboratório Searle foi o primeiro método contraceptivo hormonal oral, era uma pílula hormonal que combinava estrogênio (mestranol) e progestógeno (noretinodrel). Começou a ser comercializada no Brasil em 1962. Diferentemente dos países europeus aonde a anticoncepção veio abarcar mudanças sociais que culminam com a liberdade de escolha feminina sobre a natalidade, no Brasil o método anticoncepcional foi incentivado pelo governo devido políticas de redução da natalidade<sup>1</sup>.

O uso de métodos contraceptivos desde então cresceu notavelmente, novas formas de contracepção foram lan-

çadas assim como novas formulações de pílulas anticoncepcionais, visando diminuir os efeitos colaterais das anteriores, assim, nota-se que a contracepção hormonal oral domina em prevalência de uso os outros métodos contraceptivos, sendo usada por mais de 200 milhões de mulheres desde sua introdução<sup>2</sup>. Atualmente existem como opções de contracepção hormonal métodos combinados (estrógenos e progestógenos) e contendo apenas progestógenos, ambos com eficácia contraceptiva similar<sup>3</sup>.

Os progestógenos são esteróides que podem ser sintéticos ou naturais. A progesterona é o único progestágeno natural, ou seja, produzido pelo corpo humano. Os progestógenos sintéticos são chamados de progestinas<sup>4</sup> e exercem funções semelhantes às da progesterona, além de apresentarem manutenção da sua atividade terapêutica quando administrados por via oral, o que não ocorre com a progesterona<sup>5</sup>. Modificações na atividade de cada tipo de progestina são induzidas por modificação na estrutura ou conformação da molécula original, portanto cada tipo pode determinar uma ação diferente no organismo (VIGO *et al.*, 2011).

“As progestinas de primeira geração, comercializadas desde a década de 60, são derivadas da testosterona e da progesterona e foram usadas principalmente em contraceptivos orais (CO)”<sup>6</sup>.

Os progestógenos são classificados de acordo com sua estrutura química em derivados da 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona e derivados da 19 nor-testosterona<sup>7,8</sup>.

Os derivados da 17-alfa-hidroxiprogesterona de maior importância clínica são o acetato de medroxiprogesterona (que é utilizado nos injetáveis trimestrais), acetato de ciproterona (possui uma característica ação antiandrogênica) e drospirona (ação antiandrogênica e anti-mineralocorticóide), dos quais o acetato de medroxiprogesterona é o mais utilizado. Os derivados da 19-nor-testosterona eram conhecidos por sua forte ação androgênica e, diante disso, com a intenção de diminuir essa androgenicidade, novas formulações e compostos surgiram como os derivados da gonana, dos quais incluem o norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestodene, norgestimato e dienogest e os derivados da estranha, compostos pela noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, noretinodrel, linestrenol, norgestrinona e norgesterona<sup>9</sup>.

Os progestógenos, devido seus aspectos bioquímicos, antagonizam os efeitos dos estrogênios, reduzindo a mitose celular; ocasionam a diminuição do número de receptores extrínsecos e estimulam diferenciação secretória endometrial. Podendo ser utilizados como anticonceptivos e para diminuir efeitos indesejáveis do estrogênio<sup>5</sup>. Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho baseou-se em uma abordagem geral acerca dos progestágenos e seus principais efeitos no organismo hu-

mano, contendo dados históricos e aspectos epidemiológicos com enfoque sobre ações características como as que envolvem principalmente os efeitos androgênicos e mineralocorticoides, e suas relações com a retenção hídrica, o desejo sexual e o aparecimento de acnes. E ainda, abordar sobre os reflexos positivos e negativos na vida da mulher que faz o uso do medicamento contendo apenas progestágeno e se existe superioridade quanto à ação contraceptiva e outros efeitos dos anticoncepcionais hormonais contendo apenas progestágenos sobre os anticoncepcionais hormonais combinados.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica baseada em artigos científicos disponibilizados principalmente nas bases de dados PubMed, Scielo, Google Acadêmico, BVS, JAMA e durante os meses de setembro e outubro de 2015.

A seleção dos artigos foi feita a partir de critérios como: artigos publicados, de preferência, nos últimos dez anos, disponibilidade do material gratuitamente na internet, linguagem em inglês e português, e tendo como assunto principal “Anticoncepcionais contendo progestágenos e seus efeitos”.

Após a seleção dos materiais de estudo, foi realizada uma leitura sistemática, selecionando as informações mais relevantes relacionadas aos objetivos e tema do trabalho, que possibilitaram a produção do presente artigo.

## 3. DESENVOLVIMENTO

Os mecanismos de ação dos anticoncepcionais contendo apenas progestagênios são a anovulação (comum à praticamente todos os métodos contraceptivos hormonais), o espessamento do muco cervical (tornando inviável a passagem dos espermatozoides), atrofia do endométrio (torna-se um ambiente hostil à nidação) e alteram as secreções e o peristaltismo na tuba uterina, dificultando o transporte do espermatozoide ou do óvulo. De acordo com o Ministério da Saúde (2002)<sup>10</sup>, se usados de forma correta, os contraceptivos contendo apenas progestágenos têm uma taxa de falha de 0,5% durante a lactação (já que a prolactina pode inibir a liberação de FSH e LH) e 1% em uso habitual. Cada progestagênio é característico por possuir ações que envolvem efeitos mineralocorticoides, androgênicos, glicocorticoides e contraceptivos que direcionam a escolha do método adequado para cada mulher particularmente bem como seus efeitos positivos e negativos. De acordo com Wannmacher (2003)<sup>11</sup>, os contraceptivos contendo apenas progestagênio são indicados a mulheres que possuem qualquer intolerância ou contraindicação formal ao estrogênio, em contracepção de emergência ou durante a amamentação, já que não inibem a produção de leite,

como ocorre no caso de contraceptivos combinados. Um dos principais efeitos colaterais associados aos anticoncepcionais contendo apenas progestagênios é o desenvolvimento de diabetes tipo 2 em mulheres que fazem o uso contínuo durante a amamentação<sup>2</sup>, bem como alterações do fluxo menstrual, cefaleia e sensibilidade mamária. Dos efeitos não contraceptivos destaca-se a prevenção de doenças benignas de mama, câncer de endométrio e ovário<sup>10</sup>.

Os contraceptivos orais compostos apenas por progestagênios são conhecidos como “minipílulas”. No Brasil, as principais formulações comercializadas de acordo com o Ministério da Saúde são o Exluton®, composto por 28 comprimidos contendo 0,5 mg de linestrenol cada, o Micronor®, composto por 35 comprimidos contendo 0,35 mg de noretisterona, o Nortrel®, composto por 35 comprimidos contendo 0,03 mg de levonorgestrel e o Cerazette®, composto por 28 comprimidos contendo 0,75 mg de desogestrel, sendo que, de acordo com Arie (2006)<sup>9</sup>, a última formulação apresenta vantagem teórica sobre as demais por causar anovulação em praticamente todas as usuárias, uma vez que a anovulação não é a principal ação contraceptiva das minipílulas e ocorre aproximadamente em 50% das mulheres. Devem ser administradas diariamente, via oral e sem intervalos entre as cartelas.

De acordo com o manual técnico do Ministério da Saúde de “Assistência em Planejamento Familiar”, de 2002<sup>10</sup>, as minipílulas devem ser o método de última escolha em lactantes com menos de 6 semanas pós-parto (pois é necessário evitar a exposição do recém-nascido aos hormônios neste período), em casos de doença cardíaca isquêmica ou acidente vascular cerebral (pois o efeito hipoestrogênico pode ser prejudicial nesses quadros), em casos de cefaleia grave ou recorrente, em casos de acometimento hepático como hepatites e cirrose (porém a preocupação com o risco nesses casos é menor do que em casos de anticoncepcionais combinados). A rifampicina, griseofulvina e os anticonvulsivantes como a fenitoína, carbamazepina, barbituratos e primidona diminuem a eficácia da minipílula. O uso das minipílulas é contra-indicado em caso de câncer de mama (pois o tumor é altamente sensível a hormônios, mas a progressão da doença é um pouco menor com a minipílula do que com a pílula combinada ou com os hormonais injetáveis) e durante a gravidez já que nenhum método é indicado, apesar de que não há risco conhecido para a mãe ou o feto acerca do uso de minipílulas nesse período. Em contrapartida, o método pode ser usado sem restrições em meninas com idade a partir de 16 anos, fumantes de qualquer idade, mulheres que apresentam quadros de trombose venosa profunda, hipertensão arterial, em casos de história familiar de câncer de mama e obesidade.

Os contraceptivos injetáveis por via intramuscular,

quando compostos apenas de progestágenos, devem ser administrados a cada três meses e possui efeito anticoncepcivo eficaz. A droga é apresentada sob forma de ampola com 150 mg de acetato de medroxiprogesterona em 1 ml. Deve ser aplicada nos primeiros cinco a sete dias do ciclo menstrual, na região glútea ou no braço<sup>10</sup>.

Os progestagênios são amplamente empregados na contracepção de emergência, utilizada após uma relação sexual que ocorreu sem o uso de qualquer método contraceptivo ou falha do método não hormonal de barreira. A anticoncepção de emergência emprega dose única de 1,5 mg de levonorgestrel que apresenta a mesma eficácia de duas doses de 0,75 mg a cada 12 horas. A administração pode ser feita até decorridas 120 horas do coito, porém, quanto maior o tempo decorrido, menor a eficácia. É preferível que a dose seja administrada até 72 horas após a relação<sup>11</sup>.

Diferentes estudos demonstram que mulheres usuárias de pílulas se tornam despreocupadas com a gravidez e adquirem uma liberdade sexual, isso consequentemente traz efeito positivo no aumento da frequência das relações sexuais e no número e intensidade dos orgasmos. Por outro lado, em estudo prospectivo, Strufaldi *et al.* (2012)<sup>12</sup> demonstrou que 47% das mulheres que interrompem o uso das pílulas contraceptivas, o fazem em função de que após o terceiro mês de uso, notam alterações negativas emocionais no bem-estar, no interesse, prazer e na excitação sexual. Isso leva a uma discussão de que a redução dos níveis de oscilação de estrogênio natural, conjuntamente com as transformações dos níveis androgênicos em mulheres usuárias de contraceptivos hormonais, podem determinar a diminuição do desejo sexual e da própria lubrificação vaginal. A deficiência androgênica, segundo Strufaldi *et al.* (2012)<sup>12</sup>, tem sido considerada um dos componentes etiopatogênicos mais significativos relacionados à sexualidade feminina. Portanto, pílulas que possuem alto efeito androgênico podem solucionar os problemas de falta de desejo sexual nas usuárias. No entanto, a complexidade e a diversidade dos fatores que envolvem a função sexual das mulheres devem ser consideradas.

As progestinas de primeira geração são derivadas da testosterona (19-Nortestosterona) e chamadas de estranos. Já as progestinas de segunda geração, derivadas da 19-Nortestosterona (gonanas), são representadas pelo norgestrel e levonorgestrel e têm maior atividade progestagênica que as estranas. A partir do levonorgestrel originaram-se as chamadas progestinas de terceira geração (novas progestinas), essas teriam teoricamente menor potencial androgênico sendo comumente usadas em combinação com etinilestradiol em CO. Há ainda uma quarta geração de progestinas que não têm efeito androgênico.

Para medir especificamente a atividade androgênica das progestinas, utiliza-se tecido prostático de ratos co-

mo fonte de receptores androgênicos. Vigo *et al.* (2011)<sup>6</sup> em seus estudos mostrou que a taxa de afinidade relativa ao receptor foi de 70 e 40%, respectivamente, com levonorgestrel e desogestrel em comparação à testosterona. Em resumo, as progestinas derivadas da 19-Nortestosterona exercem atividade androgênica, e apenas algumas apresentam efeito estrogênico.

O levonorgestrel (LNG) é uma das progestinas de maior potencial androgênico, entretanto, de acordo com Vigo *et al.* (2011)<sup>6</sup>, seu uso associado a 20 ou 30 µg de etinilestradiol nos CO aumenta os níveis da proteína carreadora de hormônios sexuais (SHBG) e diminui a testosterona livre, resultando em melhora dos sinais androgênicos. Está disponível como implante contraceptivo subdérmico, além disso é um contraceptivo de emergência, pois possui alta biodisponibilidade oral, suprimindo, dessa forma, a ovulação. Vigo *et al.* (2011)<sup>6</sup> em ensaio clínico randomizado recente, mostra que os implantes subcutâneos com LNG associam-se à redução dos níveis séricos de testosterona, androstenediona, diidrotestosterona e SHBG, além de não afetar a função sexual das usuárias.

Uma das grandes procuras para tratamento dermatológico tem como causa a acne que afeta quase 80% dos adolescentes, jovens e continua na idade adulta, principalmente, nas mulheres. Os fatores responsáveis pela etiopatogenia da acne são hiperprodução sebácea, hiperqueratinização folicular, colônias de bactérias.

Segundo Costa *et al.* (2008)<sup>13</sup>, o sebo de indivíduos acnéicos é alterado, em comparação ao de indivíduos normais. Acredita-se que os ácidos graxos livres, acumulando-se no infundíbulo glandular por período longo, teriam a capacidade de irritar o epitélio desse local acarretando, assim, hiperqueratinização (estágio inicial da comedogênese) e, por fim, a inflamação.

De acordo com Costa *et al.* (2008)<sup>13</sup>, a alteração na barreira epidérmica facilita a penetração na derme de organismos e ácidos graxos próinflamatórios presentes no sebo, promovendo infecção e inflamação. Postula-se que tal déficit de barreira ocorra pela má-formação da ceramida 1 (principal ceramida córnea).

*Propioni bacterium acnes* é uma bactéria gram-positiva, anaeróbia, do gênero *Coryne bacterium*, que faz parte da biota normal residente da pele, sendo o principal microorganismo envolvido na etiopatogenia da acne vulgar. Quando há hiperprodução sebácea pela glândula, há proliferação dessa bactéria, favorecendo o aparecimento da acne. Costa *et al.* (2008)<sup>13</sup>.

Patro *et al.* (2015)<sup>14</sup> dividiu a gravidade da acne em quatro graus, tendo em conta as lesões predominantes presentes:

- Grau 1 - comedões, pápulas ocasionais.
- Grau 2 - pápulas, comedões, alguns pústulas.
- Grau 3 - pústulas, nódulos predominantes, abscessos.
- Grau 4 - Principalmente cistos, abscessos, escoriação

generalizada.

Também podem ser classificados de acordo com o Sistema Internacional Conferência de Consenso Classificação como:

Leve - alguns a vários comedões, pápulas, pústulas, nódulos não.

Moderado - Várias a muitos comedões, pápulas, pústulas, e alguns a vários nódulos.

Severa - Numerosos comedões, pápulas, pústulas, nódulos.

Diante disso, Costa *et al.* (2008)<sup>13</sup> demonstra que o papel dos andrógenos na acne é estimular as glândulas sebáceas a produzir sebo, graças a suas ações sobre receptores celulares. Como se sabe, os andrógenos são derivados do colesterol, sendo a unidade pilosebácea e a pele seus órgãos-alvo de atuação. A maioria dos andrógenos circulantes é produzida nas glândulas adrenais (sulfato de diidroepiandrosterona e androstenediona) e gônadas (testosterona e 5 $\alpha$ -diidrotestosterona). No entanto, testosterona, no homem, e 5 $\alpha$ -diidrotestosterona, na mulher, são produzidos na pele e exercem pequena, mas funcional ação sobre o processo de diferenciação dos sebócitos representados pela lipogênese. A enzima 5  $\alpha$ -redutase tem papel limitante na androgênese. Tanto no segmento infra-infundibular glandular quanto em cultura de queratinócitos infrafundibulares de folículos de indivíduos normais, encontrou-se a 5  $\alpha$ -redutase, demonstrando, assim, sua produção nesses locais, às vezes em altas concentrações. Assim, a 5  $\alpha$ -redutase é importante na patogênese da acne.

Nesse contexto, o uso de anticoncepcionais orais, segundo estudos, tem sido tipo de tratamento eficaz contra acne em mulheres. O recente desenvolvimento de OC contendo drospirenona (DRSP), conforme Kronic *et al.* (2008)<sup>15</sup>, um progestagênio com atividade antiandrogênica e antimineralocorticóide significativa representa um avanço em relação às combinações anteriores. Além de sua capacidade de agir como um antiandrogênio, DRSP também é nonandrogênico. Outra abordagem para o tratamento da acne é a espirolactona (SL) que bloqueia os receptores androgênicos.

Segundo Kronic *et al.* (2008)<sup>15</sup>, DRSP, um esteróide não-androgênico e não-estrogênico derivado da 17 $\alpha$ -espirolactona, tem tanto antialdosterona e propriedades antiandrogênicas. A atividade antialdosterona com 3 mg de DRSP é aproximadamente equivalente a 20 a 25 mg de espirolactona. A elevada afinidade de DRSP para se ligar a receptores de aldosterona diminui potenciais efeitos secundários de estrogênio, tais como ganho de peso, o aumento da pressão sanguínea e alterações de humor. A adição de estradiol/drospirenona (EE / DRSP) para o tratamento da acne com SL era de se esperar um aumento da atividade antiandrogênica, mas também poderia potencialmente aumentar os efeitos secundários perturbadores, tais como um aumento no nível



de potássio no soro. Por outro lado, a adição de EE / DRSP era de se estimar a eliminação de outros efeitos colaterais do SL, tais como irregularidades menstruais e manchas. Tem sido demonstrado que DRSP tem um perfil de atividade que é mais próxima da progesterona natural do que a de qualquer outra progestina sintética.

Contudo, Patro *et al.* (2015)<sup>14</sup> afirma que a isotretinoína é sem dúvida o agente oral mais eficaz para acne grave (acne nodular papulo-pustulosa, acne conglobata). Desde a sua introdução na década de 1980 e o conhecimento detalhado de seus efeitos colaterais, tem havido controvérsias repetidas durante as indicações para o seu uso. As doses recomendadas são 0,3-0,5 mg / kg de peso corporal (BW) para acne nodular papulo-pustulosa grave e  $\geq 0.5$  mg / kg de peso corporal para a acne conglobata; a terapia deve ser continuada durante seis meses, por vezes, até mesmo mais longa.

Apesar disso, o risco de teratogenicidade com terapia retinóide sistêmica assim como altas doses de vitamina A administradas devem ser relevadas, além de possível indução de depressão e ideação suicida. Este problema só tem sido relatado quando a isotretinoína foi usada para tratar a acne.

Estudos de coorte prospectivos têm demonstrado que pacientes com acne tendem a ter ideação suicida, bem como a depressão por causa de sua aparência alterada e complicações psicossociais.

No entanto, de acordo com Patro *et al.* (2015)<sup>14</sup>, cada recomendação para cada paciente em tratamento com isotretinoína deve ser avaliada. Com isso, o acompanhamento clínico e monitorização laboratorial são recomendados durante o tratamento.

De acordo com Vigo *et al.* (2011)<sup>6</sup>, os progestógenos são esteroides que podem ser sintéticos ou naturais. A progesterona é o único que é natural. Os progestógenos sintéticos foram criados para mimetizar o efeito da progesterona, e são chamados de progestinas. Estas derivam da própria progesterona e da testosterona. Pequenas mudanças estruturais nas moléculas originais podem induzir diferenças consideráveis na atividade de cada um dos seus derivados.

A Drospirenona (DSP) é uma progestina derivada da espironolactona, com efeito essencialmente antimineralocorticoide, tem meia vida longa (32 horas) e biodisponibilidade de 66%. É a progestina mais semelhante à progesterona natural sem qualquer efeito glicocorticoide. Estudos sobre a farmacologia da drospirenona mostram aumento da excreção urinária de sódio, além do aumento dos níveis de renina e aldosterona não alterando, com isso, os níveis de pressão arterial. Nos primeiros três meses de uso há leve diminuição de peso em comparação ao uso de placebo. Apresenta 30% do efeito antiandrogênico da ciproterona. Seus efeitos antiandrogênicos resultam da redução da produção ovariana e adrenal de testosterona e seus derivados e do bloqueio de receptores

androgênicos. Observa-se melhora de sintomas clínicos androgênicos, além de benefício no perfil lipídico das usuárias, com elevação dos níveis de HDL apesar de discreto aumento dos triglicérides Vigo *et al.* (2011)<sup>6</sup>.

Diferente dos demais progestógenos, a drospirenona, por ser análoga da espironolactona, tem ação na diminuição da retenção de sódio e aumento da diurese, o que reduziria a retenção hídrica (aumento de peso, edema, dor e intumescimento da mama) e outros efeitos da tensão pré- menstrual<sup>2</sup>.

Recentemente, de acordo com Depenm (2012)<sup>16</sup>, foi descoberto o acetato de nomegestrol (NOMAC), um progestogênio sintético derivado da 19-nor-progesterona, para utilização com 17 beta-estradiol num novo contraceptivo oral combinado monofásico. Estudos pré-clínicos não publicados previamente sobre o NOMAC relatam os efeitos estrogênicos, progestogênicos, androgênicos nos sistemas, bem como mineralocorticoide, glicocorticoide, ossos e índices metabólicos.

NOMAC e progesterona não alteram o metabolismo de glicose, de lipídios ou colesterol HDL, e o plasma e da lipólise de tecido permanece inalterado. Um experimento realizado demonstrou que os animais que receberam NOMAC e progesterona tiveram um aumento semelhante no peso corporal ao longo do tempo como controles, mas apenas progesterona provocou um aumento estatisticamente significativo no peso PAT ( $P \leq 0,05$ ) em relação aos controles. Em estudos inéditos, ratos OVX receberam NOMAC veiculados ou por via oral (10 mg / kg / dia) durante 21 dias e tinham níveis semelhantes de fosfatase alcalina, glicose no plasma, a insulina no plasma, triglicérides, colesterol total, colesterol HDL.

Em resumo, a administração NOMAC teve pouco efeito sobre o metabolismo dos lipídios e hidratos de carbono em ratos. Além disso, o NOMAC, administrado em primatas não humanos, não alterou o colesterol total, HDL, triglicérides ou plasma. Estes dados foram confirmados em estudos clínicos<sup>16</sup>.

A drospirenona (DRSP) possui atividade bioquímica e perfis farmacológicos semelhantes aos da espironolactona e aos que são de progesterona endógena, com uma propriedade antimineralocorticoide e uma atividade antiandrogênica moderada. Ela foi desenvolvida, de início, com combinação EE (17-b-estradiol) para o tratamento hormonal de substituição em mulheres pós-menopáusicas hipertensas. Tem a capacidade não só para neutralizar a estimulação induzida por SRAA (sistema renina angiotensina aldosterona) de estrogênio, mas também para bloquear os receptores de testosterona, diminuindo a efeitos androgênicos. Doses de EE associadas com DRSP têm sido usadas como contraceptivos por mais de uma década. Esta combinação, em comparação com as gerações anteriores de contraceptivos, apresenta um melhor perfil androgênico<sup>17</sup>.

Além disso, segundo Morais *et al.* (2014)<sup>17</sup>, os níveis de atividade de renina plasmática não mostraram alteração estatisticamente significativa nos estudos. No entanto, há pequeno e não aumento significativo nos níveis de aldosterona em pacientes. A associação de EE com DRSP foi consistente para efeito antiminerlocorticóide devido à DRSP.

Os contraceptivos hormonais contendo apenas progestágenos representam uma forma sintética e eficaz de promover uma manutenção dos efeitos terapêuticos da progesterona por via oral, já que esses efeitos são eficazes em fornecer contracepção, uma vez que resultam em inúmeros mecanismos de ação além da anovulação, como espessamento do muco cervical, o que torna inviável o trânsito dos espermatozoides; atrofia o endométrio, uma vez que este se torna hostil à nidificação e alterações das secreções e do peristaltismo na tuba uterina, dificultando o transporte do espermatozoide ou do óvulo. Dessa forma, mesmo que ocorra uma falha (já que nenhum anticoncepcional está isento de falhas) e a ovulação ocorra, outros mecanismos serão eficazes em evitar o desenvolvimento da gravidez. Diante disso, esses anticoncepcionais devem ser reconhecidos por sua grande eficácia contraceptiva, visto que as taxas de falha são mínimas, sendo de 0,5% durante a lactação e 1% em uso habitual.

Esses anticoncepcionais são considerados superiores e indicados em casos de necessidade de contracepção de emergência ou durante a amamentação, já que não inibem a produção de leite, como ocorre no caso de contraceptivos combinados. Além disso, em relação aos efeitos não contraceptivos, destaca-se uma provável prevenção de doenças benignas de mama, câncer de endométrio e ovário; o que é importante quando comparados aos anticoncepcionais orais combinados, pois acredita-se que a incidência de câncer de endométrio e ovário em mulheres que fazem terapia de reposição hormonal deve-se, principalmente, à administração de estrogênio.

Por outro lado, o estrogênio encontrado nos anticoncepcionais combinados fornece proteção vascular e possui um papel importante na pós-menopausa, já que essa fase é considerada um fator de risco relevante no contexto das doenças coronarianas em mulheres e isso se deve principalmente ao hipoestrogenismo característico da mesma. Dentre as inúmeras hipóteses acerca dos mecanismos protetores do estrogênio sobre o sistema cardiovascular uma das mais aceitas é a capacidade que esse hormônio possui de alterar as concentrações entre as lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) e as de baixa densidade (LDL-C), alterando assim a quantidade de colesterol circulante. Esse fato foi constatado a partir de comparações entre as quantidades de lipoproteínas circulantes em mulheres na pré-menopausa e homens de idades próximas e que não apresentavam outros fatores

de risco para a aterosclerose. As mulheres apresentaram maiores níveis de HDL-C que LDL-C em relação aos homens. Quando essas comparações foram feitas com mulheres na pós-menopausa, os níveis de LDL-C ultrapassaram os níveis de HDL-C. Dessa forma, quanto menor os níveis de colesterol LDL circulante, menor o risco de obstrução coronariana, por exemplo. Suspeita-se que o estrogênio também exerça uma ação vasodilatadora do endotélio por estimular a síntese de óxido nítrico, o que contribui para um fluxo sanguíneo adequado. Além disso, estudos experimentais evidenciaram que os estrógenos diminuem a captação de LDL-C pela parede arterial, impedindo seu acúmulo na camada íntima das artérias.

Os efeitos sobre a pele, o corpo e o comportamento das mulheres variam de acordo com as diferentes formulações envolvendo os progestágenos e, por isso, a escolha do contraceptivo ideal deve ser analisada de forma individual e varia de mulher para mulher. Por exemplo, mulheres que alegam diminuição do desejo sexual devem optar por anticoncepcionais que exercem um maior efeito androgênico, como é o caso do levonorgestrel (LNG), que é uma das progestinas com maior potencial androgênico. Em contrapartida, mulheres predisponentes ao aparecimento de acnes devem preferir anticoncepcionais que possuem menor efeito androgênico uma vez que os androgênios estimulam as glândulas sebáceas a produzirem sebo, graças a suas ações sobre receptores celulares. Nesse contexto, a drospirenona, por exemplo, é eficaz para mulheres com tendência ao desenvolvimento de acnes por possuir um significativo efeito antiandrogênico. Além disso, a escolha pelo método anticoncepcional ideal deve levar em consideração também a retenção hídrica, uma vez que pode resultar em abandono do método por mulheres que temem o aumento do peso corporal e pode ser prejudicial à saúde por alterar os níveis pressóricos, principalmente, em pessoas com histórico de hipertensão arterial. Nesse contexto, os anticoncepcionais de escolha devem possuir efeitos antiminerlocorticóides, como drospirenona.

#### 4. CONCLUSÃO

De acordo com o presente trabalho e das evidências apresentadas, conclui-se que a escolha por anticoncepcionais orais combinados ou minipílulas deve ser racional e baseada em uma análise individual de cada mulher, levando-se em consideração suas características físicas, estilo de vida, prioridades e desejos, uma vez que ambas as formulações possuem efetividade contraceptiva equivalentes e não é possível prever superioridade de uma sobre a outra isoladamente sem associar diversos fatores.

## REFERÊNCIAS

---

- [01] Pedro JM. A experiência com contraceptivos no Brasil: uma questão de geração; Revista Brasileira de História. 2003; 23(45).
- [02] Wannmacher L. Anticoncepcionais Oraais: o que há de novo.v.1,n.1. Brasília. 2003.
- [03] Herter LD *et al.* Contracepção hormonal contendo apenas progesterona. Revista adolescência Latino Americana. 2001; 2(2).
- [04] Corleta HVE, *et al.* Progestógenos: farmacologia e uso clínico. Femina, 2011; 39(3).
- [05] Batista CS. Progesterona e progestágenos: síntese, classificação e uso. Revista Femina, 2004; 32(8).
- [06] Vigo F, Lubianca JN, Corleta HVE. Progestógenos: farmacologia e uso clínico. Femina, 2011; 39(3).
- [07] Mallmann ES, Spritzer PM. Progestagenos: quando e por quê. Revista AMIRIGS, Porto Alegre, 1990; 34(1):38-43.
- [08] Rodrigues,MAH. Progestagênios e terapia de reposição hormonal. Femina, 2005; 33:240-54.
- [09] Arie WMY, *et al.* Anticoncepção. 2006; 64(3):95-110.
- [10] Manual técnico: Assistência em planejamento familiar. Ministério da saúde. Brasília, 2002.
- [11] Lubianca JN, *et al.* Progestógenos: farmacologia e uso clínico.Femina, 2011; 39(3).
- [12] Strufaldi R, *et al.* Contracepção hormonal e sexualidade. RBM. Revista Brasileira de Medicina (Rio de Janeiro), 2012; 69:19-23,.
- [13] Costa A, Alchorne MMA, Goldschmidt MCB. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. An. Bras.Dermatol. 2008; 83(5):451-59.
- [14] Patro N, Jena M, Panda M, Dash M. A Study on the Prescribing Pattern of Drugs for Acne in a Tertiary Care-Teaching Hospital in Odisha. J Clin Diagnostic Research. 2015; 9.
- [15] Kronic A, Ciurea A, Scheman A. Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. JAMA, 2008; 58:60-62.
- [16] Diepen HAV. Preclinical pharmacological profile of nomegestrol acetate, a synthetic 19-nor-progesterone derivative. Reproductive Biology Endocrinology Journal. 2012; 10.
- [17] Morais TL, Giribela C, Nsenbaum MG, Guerra G, Mello N, Baracat E, Colombo FM.Consolim.Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral-axis in hypertensive women at reproductive age. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2014; 182:113-17.