

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <http://www.researchgate.net/publication/235992880>

O que há de novo em contracepção oral?

ARTICLE · JANUARY 2007

READS

202

4 AUTHORS, INCLUDING:



[Pedro Vieira Baptista](#)

Hospital de São João

55 PUBLICATIONS 13 CITATIONS

SEE PROFILE

Artigo de Revisão/Review Article

O que há de novo em contraceção oral?

What is new in oral contraception?

Pedro Vieira Baptista*, Sofia Bessa Monteiro*, Maria João Furtado*, Ana Rosa Costa**

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de São João, Porto

ABSTRACT

The authors review new issues in oral and emergency contraception available in Portugal, with the perspective of day to day clinical practice. Answers to clinicians' everyday doubts and questions are sought.

Regarding oral contraceptives, besides a revision of their classification, special attention is given to the new progestatives, their characteristics and possible advantage points. Emergency hormonal contraception is also reviewed from a clinical point of view.

Keywords: hormonal contraception, new progestatives, emergency contraception

1. INTRODUÇÃO HISTÓRICA

Poderíamos pensar que a contraceção sempre foi uma necessidade do Homem moderno. Uma análise mais atenta mostra-nos que não. Nas sociedades primitivas a taxa de mortalidade infantil rondava os 50% e os sobreviventes eram amamentados durante três a quatro anos; a puberdade era mais tardia do que hoje em dia; a esperança de vida era curta¹. A conjugação destes factores levava a um natural crescimento lento da população. Com o aparecimento das primeiras sociedades agrícolas surge pela primeira vez a necessidade de limitar os nascimentos – e eventualmente programá-los.

A mais antiga referência a métodos contraceptivos conhecida, é o papiro de Ebers² (1.550 AC), seguindo-

se os escritos de Soranus³ (100 AC), Plínio, o Velho (23-79 AC) e os de Dioscórides (58-64 AC)². A maioria refere manipulações mecânicas (lavagens vaginais) ou químicas da vagina^{2,4}. Ao mesmo tempo, os métodos abortivos florescem e são praticados por várias culturas em todo o mundo. Algumas culturas adquiriram cedo práticas capazes de reduzir a concepção com alguma eficácia, como o coito interrompido ou práticas sexuais não vaginais².

Em 1504, Falópio refere o que terão sido os primeiros preservativos. Após quase dois séculos de uso de intestino de animais como preservativo⁵, em 1870 surgem os primeiros em borracha⁶. No segundo quartel do século XIX haviam sido inventados os diafragmas².

Na viragem do século XIX para o XX alguns visionários começam a compreender que a indução de um estado hormonal semelhante ao de uma gravidez em início, poderá ser usada como método contra-

* Interno de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital de São João

** Assistente Hospitalar de Ginecologia do Hospital de São João

ceptivo^{7,8}. Na década de 20 do século seguinte iniciam-se as primeiras experimentações que comprovam que derivados placentares e do corpo lúteo podem inibir a função ovárica. Em 1928 foi comercializado pela primeira vez um estrogénio para tratamento das perturbações climatéricas, com o nome de *Progyon*[®]. Em 1944, pela primeira vez, Bickenbach e Paulikovic suprimem intencionalmente a ovulação em mulheres, usando para tal 20 mg de progesterona diários. Contudo, neste período, os esteróides eram desenvolvidos sobretudo tendo em conta o tratamento da infertilidade.

O desenvolvimento dos anticoncepcionais orais (ACO) foi um marco histórico para a Química, Biologia, Medicina; tratou-se de um marco social de incontornável importância⁹. Com a síntese de 17-etiniltestosterona (Inhoffen e Hohlweg, 1938) e de etinilestradiol (idem, 1941), estava o caminho aberto para o nascimento dos ACO^{7,8}. Apesar dos rápidos avanços na investigação, o primeiro ACO só chega ao mercado em 1960 – o *Enovid-10*^{®11}, nos EUA; no ano seguinte a *Anovlar*[®] é lançada na Europa⁷.

Desde estes primeiros passos, a contracepção hormonal não tem parado a sua evolução, sendo uma das áreas em que a investigação farmacêutica muito se tem debruçado.

O etinilestradiol ou o seu éster 3-metilado, mestranol, continuam a ser o componente estrogénico de todos os ACO (entre nós apenas se usa o primeiro). A 12^ª-etinilação da testosterona criou uma nova classe de progestativos e a introdução da cadeia lateral foi um factor decisivo na diminuição da androgenicidade daquela molécula.

2. ANTICONCEPCIONAIS ORAIS

A investigação no campo da contracepção hormonal tem sido dirigida no sentido de reduzir a dose quer do progestativo, quer do estrogénio. Pretende-se assim a diminuição dos efeitos laterais nos parâmetros do sistema hemostático e nas funções metabólicas, sem que isso se traduza numa diminuição da eficácia. Têm igualmente sido procuradas vias de administração mais práticas.

Duas vias diferentes de investigação foram seguidas no sentido de atingir este objectivo. Uma delas, foi o

desenvolvimento de novos esquemas de dosagem, o que levou ao conceito de fase. A outra foi a já referida busca de novas vias de administração dos mesmos componentes.

A aceitação dos ACO por parte das mulheres tem sido crescente, ao ponto de hoje serem usados por mais de 60 milhões de mulheres em todo o mundo¹². Para tal salientam-se diversos factores, à cabeça dos quais se salienta a sua eficácia (Índice de Pearl 0,1-1,0)¹³ associada à reversibilidade. O bom controlo do ciclo, com a previsibilidade da data do cataménio é outro ponto-chave para a aceitação deste método. Salientam-se ainda a tolerabilidade e o fraco impacto nas funções metabólicas. Daqui podemos extrapolar que as exigências a qualquer ACO são: que garanta a eficácia contraceptiva, tendo um bom controlo do ciclo, preferencialmente com uma baixa dose de substância(s) activa(s). A tolerância, determinada pela frequência das reacções adversas, deve ser elevada; qualquer influência no metabolismo, não deverá ser a tal ponto que os parâmetros saiam dos intervalos da normalidade.

Os ACO podem ser classificados da seguinte forma, de acordo com a dosagem de estrogénio e tipo de progestativo⁸:

- **Baixa dosagem** – todos aqueles com dosagens de etinilestradiol menor que 50 µg;
- **1^a Geração** – contendo mais de 50 µg de etinilestradiol;
- **2^a Geração** – contendo levonorgestrel, norgestimato, outros derivados da 19-noretindrona;
- **3^a Geração** – contendo desogestrel ou gestodeno^{14,15,16};
- **4^a Geração** – contendo drospirenona¹⁷.

O norgestimato, ainda que seja um progestativo de síntese recente, tem como metabolito activo o levonorgestrel, pelo que é considerado de 2^a geração¹⁸ (assunto controverso e variável conforme os autores consultados).

Entre nós, o componente estrogénico presente em todos os ACO, como já referido, é o etinilestradiol. Os progestativos pertencem a diferentes grupos:

- **Derivados da nor-testosterona** – levonorgestrel, norgestimato, desogestrel¹⁹, gestodeno, dienogest

(apresenta um grupo cianometil na posição 17, em vez de etinil)²⁰;

- **Derivados da espironolactona** – drospirenona^{17,21};
- **Derivados do nor-pregnano** – acetato de ciproterona; acetato de clormandinona^{21,22}.

Relativamente aos ACO, podemos sintetizar os progressos da seguinte forma:

- 1) Diminuição das doses do componente estrogénico e progestativo;
- 2) Conceito de fase (sem que contudo se conclua pela superioridade de qualquer um dos conceitos)²³;
- 3) Aparecimento de novos compostos (progestativos de 3ª geração – desogestrel, norgestimato, gestodeno; progestativos de 4ª geração, com actividade anti-mineralcorticóide – drospirenona).

2.1. ACO de 2ª e 3ª geração. Diferenças?

Nos últimos 45 anos surgiram no mercado as referidas três gerações de progestativos. Alguns autores já adicionaram a esta lista a quarta geração que, para já, inclui apenas a drospirenona, um derivado da espironolactona.

O progestativo clássico da 2ª geração é o levonorgestrel, que, por sua vez, é parente dos de 3ª geração. O gestodeno 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*, é metabolizado em vários produtos activos, mas não em levonorgestrel¹⁵ (em oposição ao norgestimato). Trata-se do único progestativo de 3ª geração que não é uma pró-droga. Ainda que os estudos iniciais¹⁹ tivessem apontado para uma maior supressão da ovulação, a experiência prática não mostrou vantagens em relação a outros ACO.

2.1.1. Tromboses venosas e arteriais

Em 1995 um estudo da OMS²⁴ e outros subsequentes vieram levantar a hipótese de que estes novos progestativos exporiam as mulheres a maiores riscos de episódios de trombose venosa (trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar). Este estudo levou a que algumas autoridades de saúde emitissem

avisos aos clínicos²⁵, no sentido de refrear a prescrição de ACO contendo os novos progestativos. Anos mais tarde, após estudos sucessivos e meta-análises, chegou-se à conclusão que não há diferenças estatísticas no risco de trombose venosa, independentemente do progestativo usado²⁶.

Sabe-se hoje que a toma de ACO eleva o risco relativo de uma mulher saudável e que este aumento é, sobretudo, sentido no primeiro ano de uso e, dentro deste, mais notoriamente nos primeiros meses⁸. Muitas destas mulheres estavam a tomar estes ACO com novos progestativos há menos de um ano (as que se davam bem com os “velhos” progestativos não foram mudadas e já haviam passado este período de risco). O início da toma de um ACO pode “revelar” uma mulher com Factor V de Leiden²⁷, por exemplo (ainda que só 0,1% venham a sofrer um episódio fatal de trombose venosa, mesmo sob ACO)²⁸.

Por outro lado, no *marketing* dos novos produtos era referida como grande vantagem do gestodeno e do desogestrel a quase ausência de efeitos androgénicos. Assim sendo, e atendendo que até aqui se acreditou serem estes efeitos os grandes “vilões”, a tendência dos clínicos terá sido uma prescrição preferencial destes ACO às mulheres com factores de risco (idade superior, obesidade), mais uma vez enviesando os resultados.

As mesmas questões foram postas em relação ao risco de trombose arterial, nomeadamente em relação ao risco de enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC). Sendo o primeiro muito raro nas mulheres em idade reprodutiva, a maior parte da discussão tem girado em torno do risco de AVC. Após muita polémica, as principais conclusões foram que nas mulheres não fumadoras e saudáveis (nomeadamente, normotensas e sem enxaquecas com aura), independentemente da idade, o risco não está aumentado e que não há diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes progestativos²⁸.

O papel da dose de estrogénios na ocorrência de tromboes arteriais não está bem esclarecido, havendo estudos em que não há variação do risco no intervalo 20-50 µg²⁹ e outros em que o risco aumenta com a dose. Havendo esta variabilidade de resultados, a diferença, se existente, será apenas marginal. O maior

risco para um destes eventos é, comprovadamente, o consumo de tabaco³⁰.

Nesta discussão, não podemos esquecer o efeito dos ACO sobre os factores de coagulação; o aumento da sua produção é dependente dos estrogénios. O efeito dos progestativos é praticamente insignificante, independentemente de qual seja o usado. Estudos recentes vêm lançar de novo a dúvida, apontando um efeito protector ao progestativo e relançando a “guerra” entre a 2ª e 3ª gerações³¹.

O aumento de risco cardiovascular derivado dos ACO cessa três meses após a última toma. A longo prazo o efeito é nulo^{32,33}.

De salientar que, contrariamente à crença popular e por vezes também presente no pensamento médico, a presença de veias varicosas não é uma contra-indicação à toma de ACO³⁴. Apenas se muito exuberantes podem ser consideradas factor de risco para episódio trombótico.

2.2.2. Metabolismo

As alterações do metabolismo, nomeadamente das lipoproteínas, são outro ponto de acesa discussão. Mais do que os valores das diferentes fracções, importa o seu produto final: a aterosclerose e a mortalidade que se lhe pode atribuir.

Nenhuma das formulações hoje disponíveis tem perfil aterogénico. Os progestativos em doses elevadas podem ter um balanço negativo na relação HDL/LDL, mas, mesmo analisando dados relativos às formulações antigas, a aterogenicidade não foi maior³⁵. Tal, explica-se pelo efeito protector do componente estrogénico – que, neste período, era igualmente elevado. Os estrogénios, não alterando os padrões lipoproteicos, actuarão como factores protectores através da produção de óxido nítrico e prostaciclina³⁶. Estudos em adolescentes revelaram um aumento moderado das HDL, LDL e triglicéridos, sem que contudo saiam dos limites da normalidade³⁷.

Independentemente deste balanço, as formulações que temos neste momento no mercado, têm um perfil favorável sobre as lipoproteínas, independentemente da geração em que se insiram²¹.

Em relação aos hidratos de carbono, mais uma vez são os progestativos que exercem o efeito deletério.

Contudo, também neste caso não parece haver motivo para preferir um sobre os outros. Em termos práticos, há uma diminuição da sensibilidade à insulina, com aumento da glicemia e dos níveis de insulina – mantendo-se dentro de valores normais³⁸. Ainda que o aumento dos níveis de insulina esteja associado a um aumento da mortalidade cardiovascular, não há evidência que as utilizadoras de ACO saudáveis e não fumadoras tenham uma maior taxa de mortalidade cardiovascular³⁹. Assim, conclui-se que estas alterações não têm impacto a longo prazo e são completamente reversíveis com a paragem da toma.

Os diversos estudos revelam que se podem usar ACO após uma gravidez com diabetes gestacional e que estes não vão aumentar a probabilidade de desenvolvimento de uma diabetes franca, contrariamente à hipótese de risco levantada em relação ao uso isolado de progestativos⁴⁰.

2.3. Progestativos recentemente disponíveis em Portugal

2.3.1. Drospirenona

A drospirenona, um derivado da 17-á-espironolactona foi lançada para contracepção sob o nome de *Yasmin*[®], um ACO combinado, na dose de 3 mg, associada a 30 µg de etinilestradiol. Posteriormente surgiu a *Yasminelle*[®] - em tudo semelhante, excepto pelo facto de a dosagem de etinilestradiol ser de 20 µg. Como grande diferença de todos os outros progestativos sintetizados, tem o facto de manter as propriedades anti-mineralcorticóides, características da progesterona. A vantagem óbvia é a capacidade de antagonizar a retenção salina induzida pelos estrogénios^{17,28}. Esta questão não é unânime, havendo estudos comparativos entre ACO contendo drospirenona e gestodeno, não se tendo demonstrado variação na água corporal total, em nenhum dos grupos⁴¹.

Temos assim uma molécula capaz de actuar como agonista dos receptores da progesterona, antagonista dos dos androgénios e mineralcorticóides e sem efeito sobre os dos estrogénios e glicocorticóides^{17,21}.

A sua excreção é renal e não é metabolizada pela via do citocromo P450; liga-se a proteínas plasmáticas que não a *sex hormone binding globulin* (SHBG) ou *cortisol binding globulin* (CBG)^{12,17,20}.

Alguns estudos apontam para que o uso de ACO possa levar a um aumento discreto da pressão arterial sistólica e diastólica, verificável ao fim de 6 meses. Cerca de 5% passam a ter valores tensionais superiores a 140/90 mmHg⁴². Isto acontece por dois motivos principais: primeiro, a estimulação da produção hepática de angiotensinogénio pelo etinilestradiol; segundo, os derivados da 17-OH-progesterona e da 19-nortestosterona são desprovidos de actividade anti-mineralcorticóide, contrariamente à progesterona – não havendo assim antagonismo ao efeito do etinilestradiol.

Num estudo de Oelkers¹⁷, em 2004, foi comparado o efeito de 3 mg de drospirenona associados a 30, 20 e 15 µg de etinilestradiol e de 150 µg de levonorgestrel associados a 30 µg de etinilestradiol, sobre a pressão arterial. No grupo da drospirenona, a pressão sistólica diminuiu 0,9-4,4 mmHg e a diastólica 2,3-4,1 mmHg. O grupo ao qual foi administrado levonorgestrel teve um incremento de 1,1 mmHg na média das pressões sistólicas e de 1,8 nas diastólicas. Num outro estudo, a drospirenona foi comparada com 150 µg de desogestrel, sem que se tenha verificado diferença significativa entre os dois grupos⁴³.

No mesmo estudo de Oelkers¹⁷ verificou-se, ao fim de 6 meses, uma diminuição de peso de 0,7-1,7 Kg no primeiro grupo; em oposição, no segundo grupo houve um aumento de 0,7 Kg. As maiores diminuições, de forma não surpreendente, foram verificadas no grupo em que foi usada a menor dose de estrogénio.

Outros estudos apontam para que esta diferença se possa atenuar com o tempo; ao fim de 26 meses as utilizadoras de ACO contendo drospirenona apresentam o seu peso de base⁴³.

Tanto a diminuição de peso como a diminuição da pressão arterial podem ser justificadas pela contracção do volume extracelular, ainda que não seja unanimemente aceite esta teoria⁴¹. Há evidências, ainda que fracas, que a *Yasmin*[®] possa ter vantagem sobre outros ACO, nas mulheres com síndrome pré-menstrual e doença disfórica pré-menstrual^{31,44}. Como desvantagem principal, salienta-se o preço mais elevado. Deve ser usado com especial cuidado se há risco de hipercaliémia (insuficiência renal, diuréticos poupadores de potássio, β-bloqueantes).

2.3.2. Clormadinona

A clormadinona foi sintetizada pela primeira vez em 1961 e está disponível entre nós desde finais de 2005 (*Belara*[®] e *Libeli*[®], clormadinona 2 mg e etinilestradiol 30µg). Trata-se de um derivado da progesterona natural, com alta afinidade pelos receptores dessa molécula. Tem efeito anti-estrogénico e, em oposição à progesterona natural, tem actividade anti-androgénica intrínseca⁴⁵. Liga-se fracamente aos receptores glicocorticóides, mas não aos estrogénicos ou mineralcorticóides. Não se liga à SHBG ou CBG^{21,45} – desta forma não aumenta as fracções livres de androgénios ou de cortisol.

Os efeitos anti-androgénicos são fruto da interacção de três mecanismos: bloqueio dos receptores nos órgãos-alvo, diminuição da actividade da 5 á-reductase a nível cutâneo e supressão das gonadotrofinas (com diminuição da produção de androgénios por parte dos ovários e supra-renais)²¹.

De acordo com os estudos disponíveis, este progestativo não tem impacto metabólico, apesar da necessidade de doses superiores às dos outros progestativos, para suprimir a ovulação⁴⁵. Tal como a drospirenona, não é metabolizada pelo citocromo P450^{20,22}. O risco relativo para acidentes tromboembólicos está estimado em 0,8⁴⁵, não muito diferente do apontado para outros ACO. A sua segurança está patente nos dados referentes ao seu uso em casos de insuficiência lútea e pelo seu extenso uso nalguns países, em esquemas de terapêutica hormonal^{46,47}.

2.3.3. Dienogest

O dienogest é um progestativo híbrido, que contém um grupo 17 á-cianometil e que combina características da progesterona e da 19-nortestosterona. Tal como as moléculas anteriormente referidas, drospirenona e clormadinona, não tem afinidade pelos receptores estrogénicos. Contudo, *in vivo*, tem uma leve actividade estrogénica e anti-estrogénica. Relativamente aos receptores da testosterona, a afinidade é baixa (3-21% da afinidade da testosterona), mas nas doses usadas, consegue competir eficazmente com esta²¹.

Tal como a drospirenona e a clormadinona, circula ligada a proteínas plasmáticas (maioritariamente albumina), não competindo pela SHBG nem pela CBG²¹.

Num estudo de 2003⁴⁸ o dienogest foi associado com diversas doses de estrogénios e comparado com o levonorgestrel, tendo-se concluído que o aumento da SHBG era superior no caso do dienogest associado a doses mais elevadas de etinilestradiol (aumento de 320% se usados 30 µg vs 270% se usados 20 µg) e menor no caso do levonorgestrel (aumento de 80%, quando associado a 20 µg de etinilestradiol). Nos trabalhos mais recentes, parece que, na prática, não se verificam grandes diferenças terapêuticas.

O mecanismo de ação anovulatório do dienogest parece ser diferente do da maioria dos progestativos. Não tendo grande efeito a nível central, pensa-se que seja capaz de inibir o aumento do estradiol pré-ovulatório e assim inibir o pico de LH⁴⁹. Ainda assim, os ACO com dienogest têm Índices de Pearl calculados em 0,09-0,14⁵⁰. É menos anti-androgénico que o acetato de ciproterona, mas mais do que a drospirenona ou a clormadinona⁵¹. Para além da aplicação como contraceptivo, já foi usado em altas doses no tratamento da endometriose, com bons resultados (mesmo em doentes em estágio IV), sendo os efeitos secundários inferiores aos das terapêuticas convencionais^{52,53}.

2.4. Afinal, há diferenças?

Após aturada revisão da literatura, somos obrigados a concluir não haver vantagens (e muito menos desvantagens) no uso dos ACO mais recentes^{23, 34, 44}. Mesmo questões teóricas com que somos tantas vezes confrontados, como a menor androgenicidade dos novos progestativos, parecem não ter implicações práticas²¹. Sabe-se hoje ser tão lícito prescrever um ACO de baixa dosagem contendo levonorgestrel como drospirenona (a diminuição da SHBG parece ser compensada pelo aumento da síntese hepática de etinilestradiol)^{21,54,55}.

Os novos progestativos parecem proporcionar um controlo do ciclo idêntico aos anteriores^{14,21}. Uma das preocupações teóricas, é a possível diminuição da libido com o uso de progestativos com actividade anti-androgénica. Tal hipótese só parece ter algum significado em relação ao acetato de ciproterona^{20,21}, embora alguns estudos não o apoiem. Outros estudos ainda, apontam para que alguns ACO, nomeadamente aqueles contendo drospirenona, possam melhorar a função sexual⁵⁶.

O ponto fulcral na prescrição de ACO deverá ser a dosagem do componente estrogénico, dando-se

Tabela I

Anticoncepcionais Oraís disponíveis em Portugal⁶⁵

Mini-pílula		Desogestrel 75 µg	Cerazette®
2ª Geração	Etinilestradiol 20 µg	Levonorgestrel 100 µg	Miranova®
	Etinilestradiol 30 µg	Levonorgestrel 150 µg	Microginon®, Neomonovar®
	Etinilestradiol 30/40/30 µg	Levonorgestrel 50/75/125 µg	Trinordiol®, Triquilar®
	Etinilestradiol 20 µg	Desogestrel 150 µg	Mercilon®
	Etinilestradiol 30 µg	Desogestrel 150 µg	Marvelon®
3ª Geração	Etinilestradiol 40/30 µg	Desogestrel 250/125 µg	Gracial®
	Etinilestradiol 15 µg	Gestodeno 60 µg	Microgeste®, Minesse®
	Etinilestradiol 20 µg	Gestodeno 75 µg	Harmonet®, Minigeste®
	Etinilestradiol 30 µg	Gestodeno 75 µg	Gynera®, Minulet®
	Etinilestradiol 30/40/30 µg	Gestodeno 50/70/100 µg	Tri-Gynera®, Tri-Minulet®
4ª Geração	Etinilestradiol 30 µg	Drospirenona 3 mg	Yasmin®
	Etinilestradiol 20 µg	Drospirenona 3 mg	Yasminelle®
	Etinilestradiol 30 µg	Ciproterona 2 mg	Diane 35®
<i>Derivados da progesterona</i>	Etinilestradiol 30 µg	Clormadinona 2 mg	Belara®, Libeli®
Híbridos	Etinilestradiol 30 µg	Dienogest 2 mg	Valette®

preferência à mais baixa dosagem capaz de manter efeito contraceptivo^{57, 58}. Em termos de novidades no campo dos ACO, salientamos o estar provada a eficácia da administração por via vaginal da dose habitual, por exemplo, durante episódios de gastroenterite^{59,60}.

Há já estudos de segurança, em grande parte derivados dos esquemas usados em mulheres com endometriose, comprovando que se pode prescindir da semana de intervalo na toma da pílula^{61, 62}.

O “mito” da ausência de desenvolvimento folicular⁶³ está actualmente a ser mitigado, sendo que esta situação é idêntica para todos os ACO, independentemente do progestativo. O início tardio da toma pode ser menos eficaz na prevenção do desenvolvimento folicular⁶⁴.

3. CONTRACEPÇÃO DE EMERGÊNCIA

A contracepção de emergência é uma opção para as mulheres que tiveram relações desprotegidas ou quando houve falha de outro método contraceptivo e não querem, ou não podem, engravidar⁶⁵.

O uso de hormonas sexuais com este intuito 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 colaterais, nomeadamente náuseas e vómitos.

Em 1977 Albert Yuzpe^{66,67} propõe um método, consistindo na combinação de vários comprimidos de ACO. Ainda hoje se trata de uma opção válida (o Método ou Regime Yuzpe) e passível de ser efectuado entre nós.

São também possíveis os esquemas com norgestel, (não disponível entre nós). Outros esquemas seriam possíveis, por exemplo recorrendo a ACO trifásicos, mas seriam muito pouco práticos. Quando se recorre a um destes esquemas, é prudente prescrever um antiemético, que deverá ser tomado uma hora antes⁶⁸.

Hoje em dia temos estudos comprovando a eficácia e maior tolerabilidade dos esquemas apenas com progestativo (*Norlevo*[®], *Postinor*[®], *Levonelle*[®]). Esta formulação tem menos efeitos secundários e é mais eficaz do que os esquemas combinados. A eficácia é a mesma, independentemente de se tomar os dois comprimidos de uma vez ou com intervalos de 12 horas. +Em termos de efeitos colaterais, não há vantagem para qualquer um dos esquemas posológicos⁶⁹.

A primeira toma (ou a toma única, se se optar por este esquema), deve ser feita nas primeiras 12 horas, nunca ultrapassando as 72, depois da relação sexual em questão. Às 120 horas ainda há alguma eficácia⁷⁰, mas a diferença é drástica em relação à toma mais precoce (se tomado às 84 horas, a quebra de eficácia é de 50%).

A eficácia dos esquemas com progestativo isolado é de cerca de 99% (60 a 93% das gravidezes evitadas); quando se utilizam esquemas com ACO é de cerca de 97-98% (56 a 89% das gravidezes evitadas). O método mais eficaz seria o uso de doses elevadas de estrogénios (eficácia de cerca de 99,9%),^{71, 72} mas não é usada pelos referidos efeitos colaterais. Estes cálculos são realizados sobre a probabilidade de uma mulher engravidar com uma cópula vaginal, independentemente da fase do ciclo ou da sua idade – uma

Tabela II

	Formulação	Nome comercial	Posologia
Apenas levonorgestrel	LVN 750 µg	<i>Norlevo</i> [®]	2 cp em toma única ou
	LVN 1,5 mg	<i>Levonelle</i> [®] <i>Postinor</i> [®]	1cp + 1 cp 12h depois 1 cp em toma única
Regime combinado	LVN 0,10 mg + EE 20 µg	<i>Miranova</i> [®]	5 cp + 5 cp 12h depois
	LVN 0,15 mg + EE 30 µg	<i>Microginon</i> [®] <i>Neomonovar</i> [®]	4 cp + 4 cp 12h depois
	LVN 0,25 mg + EE 50 µg	<i>Tetragynon</i> [®]	2 cp + 2 cp 12h depois
	LVN – levonorgestrel; EE - etinilestradiol		

probabilidade média de 8%⁷³. Noutra perspectiva, a probabilidade de não engravidar, numa relação desprotegida única, é de aproximadamente 92% e, recorrendo à contraceção de emergência aumenta-se para 97-99%, conforme o esquema utilizado.

Nas mulheres que usem esquemas combinados (ACO) é de esperar que mais de metade venham a referir náuseas (43%), vômitos (16%)⁷⁴, tensão mamária ou tonturas. Usando apenas levonorgestrel, muito poucas referirão algum efeito colateral (18% referirão náuseas e 4% vômitos)^{75,76}. Em caso de vômitos nas duas horas subsequentes à toma, esta deve ser repetida⁶⁸.

O mecanismo de acção não é conhecido ao certo, mas pensa-se que estejam envolvidos diversos mecanismos, incluindo: atraso ou inibição da ovulação^{77,78,79}; alterações endometriais⁸⁰; interferência com o funcionamento do corpo amarelo⁸¹ e prevenção da fertilização⁸² (este último, mais questionável, principalmente se o seu papel é relevante para a eficácia deste método). A administração vaginal já foi testada (com doses duplas do regime Yuzpe habitual, seguido de uma dose habitual na semana seguinte), com bons resultados; contudo não há óbvias vantagens – excepto se a mulher em questão não tolerar a toma oral^{83,84}.

O uso de 1,5 mg de levonorgestrel vai ter impacto nesse ciclo menstrual^{85,86}. Na maior parte dos casos, quando a ou as tomas são efectuadas nas três primeiras semanas, o ciclo é encurtado – tanto mais quanto mais precoce a toma. Pelo contrário, a quantidade de sangue perdida durante o cataménio é tanto maior quanto mais tardia a toma. Ocorrem metrorragias no ciclo seguinte em 5% dos casos. O *spotting* no próprio ciclo ocorre entre 0 e 17% dos casos. Nalguns casos pode haver alongamento do ciclo, o que poderá induzir alguma ansiedade.

Uma questão polémica é a das contra-indicações, que, teoricamente, serão as mesmas dos ACO e da terapêutica hormonal de substituição. Estudos remontando a 1993⁸⁷, provaram que as doses de estrogénios usadas não são suficientes para alterar os factores de coagulação. Autores como Leon Speroff⁸ ainda desaconselham o seu uso e remetem-na para o absurdo – temos, actualmente, esquemas apenas com levonorgestrel e com maior eficácia.

Este método não é abortivo e não impede uma gravidez já estabelecida. De igual modo, também não é teratogénico⁸⁸ (pelo que não obriga à realização de um teste de gravidez prévio). Não há contra-indicação a um uso repetido, mas a mulher deve ser vivamente aconselhada em relação a outros métodos, dado haver métodos mais eficazes a longo prazo.

Outros métodos hormonais testados como contraceptivos de emergência foram o mifepristone (antiprogestativo) e o danazol^{69,89}. O primeiro não se encontra ainda disponível em Portugal e o segundo é de eficácia mínima.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://big.berkeley.edu/ifplp.history.pdf>
2. Lech MM. Spermicides 2002: an overview. *Eur J Contracept Reprod Health Care* Sep 2002;7(3):173-7.
3. De Filippis, Cappai C. Soranus of Ephesos and methodism. A gynecologist of the 2nd century A.D. *Minerva Ginecol* Apr 1991; 43:203-9
4. Jütte R. The longue durée of contraceptive methods. *Hist Philos Life Sci* 2005; 27(1) :71-9
5. Smith L. Contraception in the 16th century. *J Fam Plann Reprod Health Care* Jan 2006; 32:59-60
6. Tibbits D. Safer sex now and then. *Med J Aust* Jul 1994 Jul 4;161(1):83-4, 86-7
7. Contraceção Hormonal, 3ª edição, Schering 2001
8. Speroff L, Fritz M. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2005
9. Linn ES. Hormonal contraceptive methodology: an historical review. *Int J Fertil Womens Med* ; 50(2) :88-96
10. Dyer KA. Curiosities of contraception: a historical perspective. *JAMA* 1990 Dec 5; 264:2818-9
11. Kleinman RL. Manual de Planeamento Familiar para Médicos, 6ª edição. IPPF, 1988
12. Mansour D. Yasmin - a new oral contraceptive, a new progestogen: the reasons why. *Eur J Contracept Reprod Health Care* Dec 2000; 5(3) :9-16
13. www.profamilia-online.de/main.html
14. Kaplan B. Desogestrel, norgestimate, and gestodene: the newer progestins. *Ann Pharmacother* Jul-Aug 1995; 29:736-42
15. Minesse – Monografia do produto, 2001
16. Wilde MI, Balfour JA. Gestodene: A review of its pharmacology, efficacy and tolerability in combined contraceptive preparations. *Drugs*. 1995 Aug; 50:364-95
17. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. *Mol Cell Endocrinol* 2004 Mar 31; 217 (1-2); 255-61
18. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* Apr 2004; 47(4) :277-83
19. Schneider WH, Schmid R, Spona J. The efficacy of gestodene (delta 15-d-norgestrel) as ovulation inhibitor. *Wien Klin Wochenschr* 1981 Oct 16;93(19):601-4
20. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with Antiandrogenic Properties. *Drugs* 63(5):463-492, 2003
21. Rowlands S. Newer progestogens. *J Fam Plann Reprod Health*

- Care 2003 Jan;29(1):13-6
22. Curran MP, Wagstaff AJ. Ethinylestradiol / Chlormadinone acetate. *Drugs* 2004; 64(7): 751-760
 23. van Vliet HA, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3
 24. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* Dec 1995; 346(8990) :1575-82
 25. Sheldon T. Dutch GPs warned against new contraceptive pill. *BMJ* 2002 Apr 13; 324:869
 26. Meurer LN Slawson JG. What is the risk of venous thromboembolism (VTE) among women taking third-generation oral contraceptives (OCs) in comparison with those taking contraceptives containing levonorgestrel? *J Fam Pract* 2001 Feb; 50:108
 27. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* Dec 1995; 346(8990) :1593-6
 28. Guillebaud J. Contraception: Your Questions Answered, 4th edition, Oxford 2004
 29. The Oral Contraceptive and Hemostasis Study Group. The effect of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. *Contraception* 67:173, 2003
 30. Fruzzeti F, Ricci C, Fioretti P. Haemostasis profile in smoking and nonsmoking women taking low-dose oral contraceptives. *Contraception* 49:579, 1994
 31. Tans G, Bouma BN, Büller HR, Rosing J. Changes of hemostatic variables during oral contraceptive use. *Semin Vasc Med* Feb 2003; 3(1) :61-8
 32. Stampfer MJ, Willet WC, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH. Past use of oral contraceptives and cardiovascular disease: a meta-analysis in the context of the Nurse's Health Study. *Am J Obstet Gynecol* 163: 285, 1990
 33. Colditz GA and the Nurse's Health Study Research Group. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses's Health Study. *Ann Intern Med* 120:821, 1994
 34. Farley TM, Meirik O, Chang CL, Poulter NR. Combined oral contraceptives, smoking, and cardiovascular risk. *J Epidemiol Community Health*. 1998 Dec;52(12):775-85
 35. Brill K, Then A, Beisiegel U, Jene A, Wünsch C, Leidenberger F. Investigation of the influence of two low dose monophasic oral contraceptives containing 20 µg Ethinylestradiol/75 µg Gestodene and 30 µg Ethinylestradiol/75 µg Gestodene, on lipid metabolism in an open randomized trial. *Contraception* 1996; 54: 291-297
 36. Merki-Feld GS, Imthurn B, Keller PJ. Effects of two oral contraceptives on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid metabolism. *Metabolism* Sep 2002; 51(9) :1216-21
 37. Guazzelli CA, Lindsey PC, de Araújo FF, Barbieri M, Petta CA, Aldrighi JM. Evaluation of lipid profile in adolescents during long-term use of combined oral hormonal contraceptives. *Contraception* Feb 2005; 71(2) :118-21
 38. Skouby SO, Endrikat J, Düsterberg B, Schmidt W, Gerlinger C, Wessel J, Goldstein H, Jespersen J. A 1-year randomized study to evaluate the effects of a dose reduction in oral contraceptives on lipids and carbohydrate metabolism: 20 microg ethinyl estradiol combined with 100 microg levonorgestrel. *Contraception* Feb 2005; 71(2) :111-7
 39. Graff-Iversen S, Hammar N, Thelle DS, Tonstad S. Use of oral contraceptives and mortality during 14 years' follow-up of Norwegian women. *Scand J Public Health* 2006; 34(1) :11-6
 40. Xiang AH, Kawakubo M, Kjos SL, Buchanan TA. Long-acting injectable progestin contraception and risk of type 2 diabetes in Latino women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* Mar 2006; 29(3) :613-7
 41. Machado RB, Tachotti F, Cavenague G, Maia E. Effects of two different oral contraceptives on total body water: a randomized study. *Contraception* Apr 2006; 73(4) :344-7
 42. Berek JS. Novak's Gynecology, 13th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2002
 43. Foidart JM. The contraceptive profile of a new oral contraceptive with antiminerlocorticoid and antiandrogenic effects. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000 Dec; 5 Suppl 3:25-33
 44. Kroll R, Rapkin AJ. Treatment of premenstrual disorders. *J Reprod Med* Apr 2006; 51(4 Suppl) :359-70
 45. Bouchard P. Chlormadinone acetate (CMA) in oral contraception – a new opportunity. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2005;10 Suppl 1:7-11
 46. Péliissier C, Maroni M, Yaneva H, Brin S, Peltier-Pujol F, Jondet M. Chlormadinone acetate versus micronized progesterone in the sequential combined hormone replacement therapy of the menopause. *Maturitas* Oct 2001; 40(1) :85-94
 47. Rauch U, Taubert HD. Continuous hormone replacement therapy with estradiol valerate and chlormadinone acetate in adjustable dosages. A preliminary study. *Maturitas* Sep 1993; 17(2) :123-7
 48. Wiegatz I, Kutschera E, Lee JH, Moore C, Mellinger U, Winkler UH, Kuhl H. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception*. 2003 Jan;67(1):25-32
 49. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestins. *Drugs* 1996; 51 : 188-215
 50. Zimmermann T, Dietrich H, Wisser KH et al. The efficacy and tolerability of Valette: a postmarketing surveillance study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999 Sep; 4:155-64
 51. Teichmann A. Pharmacology of estradiol valerate/dienogest. *Climacteric* 2003 Aug; 6 Suppl 2:17-23
 52. Cosson M, Querleu D, Donnez J et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002 Apr; 77:684-92
 53. Schindler AE, Christensen B, Henkel A, Oettel M, Moore C. High-dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2006 Jan;22(1):9-17
 54. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in female acne treatment. *Dermatology* 1998; 196: 148-152
 55. Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contraception* Jan 2006; 73(1) :23-9
 56. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Sparacino L, Cianci A. Prospective study on sexual behavior of women using 30 microg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive. *Contraception* Jul 2005; 72(1) :19-23
 57. Endrikat J, Müller U, Düsterberg B. A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 µg Ethinylestradiol/75 µg Gestodene and 30 µg Ethinylestradiol/75 µg with respect to efficacy, cycle control and tolerance. *Contraception* 1997; 55; 131-137

58. Taneepanichskul S, Kriengsinyot R, Jaisamrarn U. A comparison of cycle control, efficacy, and side effects among healthy Thai women between two low-dose oral contraceptives containing 20 microg ethinylestradiol/75 microg gestodene (Meliane) and 30 microg ethinylestradiol/75 microg gestodene (Gynera). *Contraception* Dec 2002; 66(6) :407-9
59. Coutinho EM, de Souza JC, da Silva AR et al. Comparative study on the efficacy and acceptability of two contraceptive pills administered by the vaginal route: an international multicenter clinical trial. *Clin Pharmacol Ther* 1993 Jan; 53:65-75
60. Ziaei S, Rajaei L, Faghihzadeh S et al. Comparative study and evaluation of side effects of low-dose contraceptive pills administered by the oral and vaginal route. *Contraception* 2002 May; 65:329-31
61. Gaspard U, Van Den Brûle F. Extended oestrogen-progestin contraceptive regimens: towards a contraception without menses. *Rev Med Liege* Jan 2006; 61(1) :23-6
62. Foidart JM, Sulak PJ, Schellschmidt I et al. The use of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in an extended regimen over 126 days. *Contraception* 2006 Jan; 73:34-40
63. Spona J, Elstein M, Feichtinger W, Sullivan H, Ludicke F, Muller U, Dusterberg B. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception* 1996; 54: 71-77
64. Baerwald AR, Olatunbosun OA, Pierson RA. Effects of oral contraceptives administered at defined stages of ovarian follicular development. *Fertil Steril* Jul 2006; 86(1) :27-35
65. www.cecinfo.org
66. Yuzpe AA, Lancee WJ. Ethinyl estradiol and d-norgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertil Steril*. 1977 Sep;28(9):932-6
67. Yuzpe AA. Postcoital hormonal contraception: uses, risks, and abuses. *Int J Gynaecol Obstet*. 1977;15(2):133-6
68. Pílulas de contracepção de emergência: guidelines de dispensa e assistência médica, International consortium for emergency contraception, 2004
69. Cheng L, Gülmezoglu AM, Oel CJ, Piaggio G, Ezcurra E, Look PF. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001324
70. Ellertson C, Evans M, Ferden S, Leadbetter C, Spears A, Johnstone K, Trussell J. Extending the time limit for starting the Yuzpe regimen of emergency contraception to 120 hours. *Obstet Gynecol* Jun 2003; 101(6) :1168-71
71. Fasoli M, Parazzini F, Cecchetti G et al. Post-coital contraception: an overview of published studies. *Contraception* 1989 Apr; 39:459-68
72. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1997 Oct 9; 337:1058-64
73. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995 Dec 7; 333:1517-21
74. Raymond EG, Creinin MD, Barnhart KT et al. Meclizine for prevention of nausea associated with use of emergency contraceptive pills: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000 Feb; 95:271-7
75. Arowojolu AO, Okewole IA, Adekunle AO. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. *Contraception* 2002 Oct; 66:269-73
76. Ho PC, Kwan MS. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 1993 Mar; 8:389-92
77. Gemzell-Danielsson K. Effects of levonorgestrel on ovarian function when used for emergency contraception. *Minerva Gynecol* Jun 2006; 58(3) :205-7
78. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* May 2004; 69(5) :373-7
79. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update* ; 10(4) :341-8
80. Swahn ML, Westlund P, Johannisson E et al. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:738-44
81. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64:227-34
82. Trussell J, Ellertson C, Dorflinger L. Effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception by cycle day of intercourse: implications for mechanism of action. *Contraception* 2003; 67:167-71
83. Mor E, Saadat P, Kives S, White E, Reid RL, Paulson RJ, Stanczyk FZ. Comparison of vaginal and oral administration of emergency contraception. *Fertil Steril*. 2005;84(1):40-5
84. Devoto L, Fuentes A, Palomino A, Espinoza A, Kohen P, Ranta S, von Hertzen H. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of levonorgestrel after administration of a single 1.5-mg dose by the oral and vaginal route. *Fertil Steril* 2005;84(1) :46-51
85. Raymond EG, Goldberg A, Trussell J, Hays M, Roach E, Taylor D. Bleeding patterns after use of levonorgestrel emergency contraceptive pills. *Contraception*. 2006;73:376-81
86. Gainer E, Kenfack B, Mboudou E et al. Menstrual bleeding patterns following levonorgestrel emergency contraception. *Contraception* 2006 Aug; 74:118-24
87. Webb A, Taberner D. Clotting factors after emergency contraception. *Adv Contracept*. 1993;9(1):75-82
88. Norris Turner A, Ellertson C. How safe is emergency contraception? *Drug Saf* 2002; 25(10) :695-706
89. Webb AM, Russell J, Elstein M. Comparison of Yuzpe regimen, danazol, and mifepristone (RU-486) in oral postcoital contraception. *BMJ* 1992;305:927-931