

Dia-a-dia

Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

Pergunta

Farmacêutico de farmácia comunitária pergunta: entre desogestrel e drospirenona, qual apresenta menor atividade androgênica? Qual deles está associado a maior risco de eventos tromboembólicos?

Resposta

Os anticoncepcionais orais combinados (AOCs) contêm quantidades fixas de um estrógeno e de um progestógeno em cada comprimido, podendo ser monofásico, bifásico ou trifásico, dependendo do número de variações nas doses dos hormônios por ciclo¹.

A maioria dos AOCs contém etinilestradiol como componente estrogênico, com dose variável de 20 µg a 40 µg por comprimido. Em geral, recomenda-se o uso preferencial de formulação com dose mais baixa de estrógeno e progestógeno que ofereça bom controle do ciclo e mínimos efeitos adversos à mulher. Formulações contendo 20 µg de etinilestradiol são particularmente apropriadas para mulheres com fatores de risco para doença circulatória¹.

Os progestógenos desogestrel, drospirenona e gestodeno (em combinação com etinilestradiol) podem ser considerados para mulheres que apresentam efeitos adversos como acne, cefaleia, depressão, sintomas mamários e sangramentos, com o uso de outros progestógenos. Porém, as mulheres devem ser orientadas de que estes progestógenos não são desprovidos dos mencionados efeitos e, além disso, estão associados com

aumento do risco de tromboembolismo venoso¹⁻³.

Desogestrel é um progestógeno estruturalmente relacionado ao levonorgestrel³. Tipicamente, a dose de 150 µg é empregada em pílulas monofásicas³. Doses de 50 µg a 150 µg podem ser empregadas em AOCs trifásicos. Em anticoncepcionais orais progestogênicos (mini-pílulas), a dose diária de desogestrel é de 75 µg³. Em combinação com o desogestrel, o etinilestradiol está presente em doses que variam de 20 µg a 30 µg, em preparações monofásicas, bifásicas ou trifásicas².

Drospirenona é um progestógeno estruturalmente análogo à espirolactona, com atividade anti-androgênica e antimineralocorticoide^{1,3}. Geralmente, é empregada na dose diária de 3 mg (3.000 µg), associada a 30 µg de etinilestradiol, por 21 dias do ciclo de 28 dias. A combinação de 3 mg de drospirenona com 20 µg de etinilestradiol é administrada diariamente, por 24 dias do ciclo de 28 dias³.

Ação androgênica dos progestógenos

O levonorgestrel apresenta efeito androgênico pronunciado⁴ e o desogestrel em níveis baixo a moderado^{4,5}, enquanto a drospirenona não apenas é desprovida deste efeito³, como tem ação antiandrogênica. Todavia, vale destacar que o efeito androgênico pode variar conforme a formulação do AOC (tipos de hormônios e doses empregadas), o que torna difícil uma classificação precisa sob este aspecto⁴.

Risco de tromboembolismo venoso pelo uso de anticoncepcionais orais combinados

A incidência de tromboembolismo venoso em mulheres saudáveis, não-grávidas, sem uso de anticoncepcional oral, é estimada em 5 a 10 casos por 100.000 mulheres por ano. O risco é maior entre usuárias de anticoncepcionais orais, particularmente durante o primeiro ano de uso, embora seja consideravelmente menor que o risco associado com a gravidez *per se* (cerca de 60 casos por 100.000 gravidezes). Em todos os casos, o risco aumenta com a idade e na presença de outros fatores de risco para tromboembolismo venoso, como hipertensão, hiperlipidemia, obesidade, diabetes e tabagismo^{1,4}.

Para as mulheres que utilizam AOCs contendo progestógeno de segunda geração, como o levonorgestrel, a incidência estimada de tromboembolismo venoso é de 20 casos por 100.000 mulheres por ano de uso. O risco com anticoncepcionais transdérmicos pode ser um pouco superior ao risco observado com os AOCs contendo levonorgestrel. Alguns estudos demonstraram maior risco de tromboembolismo venoso em mulheres em uso de AOCs contendo progestógenos de terceira geração, desogestrel e gestodeno, com incidência de cerca de 40 casos por 100.000 mulheres por ano de uso. O risco de tromboembolismo venoso para mulheres em uso de AOCs contendo drospirenona parece similar ao dos AOCs contendo progestógenos de terceira geração^{1,6,7}.

Em um amplo estudo de coorte histórica, que teve como base o registro geral de todas as mulheres na Dinamarca com 15 a 49 anos de idade ($n = 8.010.290$ mulheres-ano de observação), foram analisados dados de 1995 a 2009. O objetivo do estudo foi calcular o risco relativo (RR) da incidência de eventos tromboembólicos conforme o tipo de progestógeno e a dose do estrógeno empregados pelas mulheres⁸.

Para permitir comparação entre o risco de tromboembolismo venoso dos progestógenos de segunda geração com o risco dos

mais novos (terceira geração), foi realizada análise com dados de 2001 a 2009, com ajuste estatístico para idade, ano e nível de educação⁸.

Considerando apenas os eventos de tromboembolismo venoso confirmados, envolvendo AOCs com 20 μg de etinilestradiol, o RR da incidência de tromboembolismo venoso entre as usuárias, *versus* não-usuárias, foi de 3,26 [IC 95% 2,88-3,69] com desogestrel; 3,50 [IC95% 3,09-3,97] com gestodeno e 4,84 [IC 95% 3,19-7,33] com drospirenona⁶. Portanto, embora o desogestrel tenha apresentado menor risco, a diferença (indireta) em relação à drospirenona não foi estatisticamente significativa. Considerando as usuárias de AOCs com 30-40 μg de etinilestradiol, o RR de tromboembolismo venoso foi de 1,57 [IC 95% 0,84-2,92] com noretisterona; 2,19 [IC 95% 1,74-2,75] com levonorgestrel; 4,21 [IC 95% 3,63-4,87] com desogestrel; 4,23 [IC 95% 3,87-4,63] com gestodeno; 4,47 [IC 95% 3,91-5,11] com drospirenona e 4,10 [IC 95% 3,37-4,99] com ciproterona⁸.

Enfim, com base neste estudo⁸, a noretisterona e o levonorgestrel oferecem menor risco de tromboembolismo venoso quando comparados (indiretamente) aos demais progestógenos, com diferença estatisticamente significativa. Os riscos observados com o desogestrel, gestodeno, drospirenona e ciproterona foram elevados e sem diferença estatisticamente significativa entre eles⁷⁻¹⁰.

Para os anticoncepcionais contendo apenas progestógeno, o RR da incidência de tromboembolismo venoso entre as usuárias foi mais baixo, mas sem diferença estatisticamente significativa, em relação ao risco entre as não usuárias. O RR calculado foi de 0,56 [IC 95% 0,29-1,07] com noretisterona, 0,64 [IC 95% 0,29-1,42] com desogestrel e 0,83 [IC 95% 0,63-1,08] com dispositivo intrauterino (DIU) liberador de levonorgestrel⁸.

Conclusão

Em geral, o desogestrel e a drospirenona não apresentam efeito androgênico relevante quando comparados ao levonorges-

trel, sendo que a drospirenona é antian-drogênica. Dessa forma, produzem menos hirsutismo e efeitos relacionados; por outro lado, estão associados a maior incidência de eventos tromboembólicos. Além disso, quanto maior a dose de etinilestradiol presente na formulação de um AOC, maior é o risco da incidência de eventos tromboembólicos. Outros fatores pré-existent, como hipertensão, hiperlipidemia, obesidade, diabetes e tabagismo aumentam o risco de morbidade e mortalidade por eventos tromboembólicos, acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio, por isso, devem ser também considerados na seleção do anticoncepcional mais apropriado para determinada mulher.

Referências bibliográficas

1. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 65 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2013. p. 513.
2. Truven Health Analytics: Drugdex® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [citado em: 06 Fev 2015]. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com>.
3. Truven Health Analytics: Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [citado em: 06 Fev 2015]. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com>.
4. Borgsdorf LR, Cada DJ, Convington RT, Generali JA. Drug Facts and Comparisons. 60th edition. Saint Louis: Facts and Comparisons, 2006. p. 282.
5. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. (Ed.). Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2007, p. 1415.
6. de Bastos Marcos, Stegeman Bernardine H., Rosendaal Frits R., Van Hylckama Vlieg Astrid, Helmerhorst Frans M, Stijnen Theo, Dekkers Olaf M. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 12, Art. No. CD010813. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub3
7. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, Vlieg AH, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5298 doi: 10.1136/bmj.f5298 (Published 12 September 2013)
8. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* [Internet]. 2011 [citado 13 de janeiro de 2015];343. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202015/>
9. Wu CQ, Grandi SM, Filion KB, Abenhaim HA, Joseph L, Eisenberg MJ. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. *BJOG*. 2013 Jun; 120(7): 801-10.
10. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007 May; 75(5):344-54.