

# **CONTRACEPÇÃO HORMONAL: EVOLUÇÃO AO LONGO DOS TEMPOS**

Joana Inês França dos Santos

Aluna do 6ºano do Mestrado Integrado de Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Faculdade de Medicina

Rua Larga

3004-304 Coimbra

## ÍNDICE

RESUMO .....	3
PALAVRAS-CHAVE .....	4
ABSTRACT .....	4
KEY-WORDS .....	5
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. CONTRACEPÇÃO ORAL.....	10
2.1. O aparecimento da Contracepção Oral .....	11
2.2. Contracepção Sequencial .....	15
2.3. Contracepção Progestativa Contínua .....	18
2.4. Efeitos Secundários da Contracepção Oral dos anos 60.....	23
2.5. Pílulas Multifásicas.....	36
2.6. Pílulas Monofásicas .....	39
2.7. Contracepção de Emergência.....	43
3. OUTRAS FORMAS DE CONTRACEPÇÃO HORMONAL .....	45
3.1. Contraceptivos Injectáveis .....	46
3.2. Implante Subcutâneo.....	49
3.3. Dispositivo Intra-Uterino (DIU) com Progestativo .....	52
3.4. Estroprogestativo Transdérmico .....	54
3.5. Anel Vaginal .....	56
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	59
AGRADECIMENTOS .....	61
BIBLIOGRAFIA .....	61

## RESUMO

A História da Contracepção data de tempos remotos, altura em que se usavam métodos "caseiros" e originais para evitar a gravidez. A introdução do primeiro contraceptivo hormonal nos anos 60 foi um marco muito importante para a mulher, uma vez que lhe permitiu ter um maior e melhor controlo sobre a sua vida reprodutiva. Com esta inovação, após ter sido comprovada a sua eficácia e segurança como agente anticoncepcional, o número de utilizadoras foi aumentando gradualmente. Porém, alguns anos após o início da sua utilização começaram a detectar-se um conjunto de efeitos adversos os quais, mais tarde, evidenciaram ser provocados pelas doses elevadas de estroprogestativos, principalmente pelo componente estrogénico. Assim, nas quatro décadas que se seguiram ao aparecimento deste método contraceptivo, os esforços concentraram-se no sentido de desenvolver novas formulações com doses cada vez mais reduzidas, mantendo a eficácia e segurança contraceptivas. Foi nesta sequência que surgiram no mercado não só novos contraceptivos orais de baixa dosagem, como também novas formulações não orais - injectáveis, dispositivos intrauterinos, implantes subcutâneos, transdérmicos e anéis vaginais. O principal objectivo da criação de todo este leque de contraceptivos hormonais foi proporcionar novas oportunidades à mulher para encontrar o método mais adequado às suas necessidades individuais.

Este artigo de revisão pretende analisar os vários tipos de contracepção hormonal e o desenvolvimento desde a sua origem até à actualidade, tendo em conta as vantagens e desvantagens de cada método, de modo a que se torne possível e exequível adequar e adaptar um determinado tipo de contraceptivo em casos individuais.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Contraceção Hormonal; Inibidores da ovulação; Contraceção Oral; Efeitos secundários dos contraceptivos orais; Contraceção oral de emergência; Formas de contraceção hormonal.

## **ABSTRACT**

The History of Contraception dates back to ancient times, when "homemade" and original methods were used to avoid pregnancy. The introduction of the first hormonal contraceptive in the 60's was a very important milestone for women, because it made possible an effective control of their reproductive lives. With this innovation, after having proven its effectiveness and safety as a contraceptive agent, the number of users has been gradually increasing. However, some years after its introduction, it was detected a set of adverse effects which later showed to be caused by high doses of progestin, particularly the estrogenic component. Thus, in the four decades following the appearance of this contraceptive method, the effort was to develop new formulations with increasingly reduced doses while maintaining contraceptive efficacy and safety. As a result new oral low-dose contraceptives appeared on the market as well as new non-oral formulations - injectable, intrauterine devices, subcutaneous implants, patches and vaginal rings. The main purpose of this whole range of hormonal contraceptives was to provide new opportunities for women to find the method best suited to their individual needs.

This review aims to examine the various types of hormonal contraception and its

development since the beginning until nowadays, taking into account the advantages and disadvantages of each method so that it becomes possible to adjust a certain type of contraceptive in individual cases.

### **KEY-WORDS**

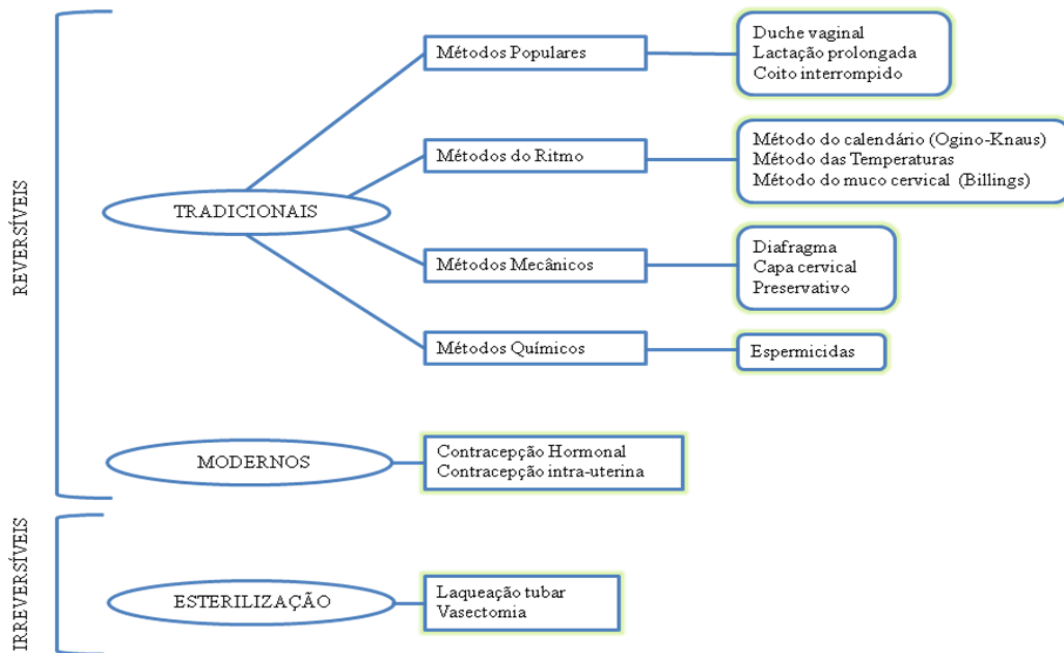
Hormonal Contraception; Ovulation Inhibitors; Oral Contraception; Side effects of oral Contraceptives; Emergency Contraception; Hormonal contraception forms.

## **1. INTRODUÇÃO**

A ideia de Contracepção é já conhecida desde a Antiguidade remota, praticamente desde a altura em que o Homem começou a associar a prática de relações sexuais com o aparecimento e desenvolvimento de gravidez. No entanto, apenas nas últimas décadas é que a esta começou a ser reconhecida e aceite socialmente como parte integrante da vida actual. Ela permitiu fazer a separação entre o sexo-prazer e o sexo-procriação, proporcionou maior bem-estar ao casal e seus filhos, permitindo o espaçamento dos nascimentos e um controlo do número de filhos e, ainda, diminuiu a taxa de abortos por gravidez indesejada.

Desde o seu aparecimento, as técnicas contraceptivas têm vindo a desenvolver-se progressivamente. O aperfeiçoamento dos meios contraceptivos mais antigos e o aparecimento de novos métodos contraceptivos têm permitido uma maior eficácia,

segurança, comodidade e menor risco na utilização. A figura 1 mostra os vários métodos contraceptivos disponíveis actualmente.



**Fig.1:** Classificação dos vários métodos de contracepção (Adaptado de Oliveira CF, 1982).

A contracepção hormonal tem ganho um lugar de destaque desde os anos 60. Esta é uma forma de contracepção temporária e reversível, na qual se usam produtos de síntese que bloqueiam a ovulação. É conhecido como sendo o método mais eficaz de controlo da natalidade e actua como um fármaco, razão pela qual, tal como todos os fármacos, também este é susceptível de causar incidentes e acidentes, devendo ser usado com controlo médico adequado.

Antes de expôr os vários tipos de contracepção hormonal e a sua evolução ao longo dos tempos, é importante termos algumas noções da fisiologia do ciclo menstrual para que se torne mais perceptível o modo de actuação deste método contraceptivo.

Na mulher, a cadeia de eventos que promove a fertilidade depende de uma interação equilibrada entre hormonas produzidas no hipotálamo, hormonas gonadotróficas secretadas pela hipófise anterior e hormonas esteróides ováricas – estrogénios e progesterona - que têm como efeito final a ovulação, fertilização, transporte do zigoto, nidação e receptividade do aparelho reprodutor feminino para os espermatozóides.

Uma vez estabelecidos os ciclos menstruais ovulatórios normais, os estímulos internos hormonais e nervosos promovem a produção de polipeptídeos ao nível do hipotálamo os quais, por sua vez, estimulam a produção ou a secreção de gonadotrofinas pela adenohipófise.

A maturação do folículo ovárico é estimulada pela hormona hipofisária FSH (*Follicle Stimulating Hormone*). Esta apresenta um pico de concentração durante a fase folicular, aumentando a partir do final do ciclo anterior, e outro pico aquando da ovulação, que corresponde à elevação da temperatura corporal basal.

Relativamente à hormona LH (*Luteinizing Hormone*), também sintetizada e secretada pela adenohipófise, esta apresenta um aumento agudo dos seus níveis plasmáticos durante cerca das 24 horas que precedem a elevação da temperatura corporal basal. Simultaneamente a este pico ocorre a ovulação, após a qual o folículo sofre uma transformação luteínica e dá origem ao corpo lúteo, que se mantém durante o restante ciclo menstrual.

As hormonas hipofisárias regulam não só a ovulação, como também a produção das hormonas esteróides ováricas. Durante a fase folicular, o folículo em desenvolvimento secreta quantidades crescentes de estrogénios, os quais têm uma acção muito específica no aparelho genital: induzem o crescimento e proliferação das glândulas, epitélio e estroma da camada funcional do endométrio, preparando-o para a

posterior acção da progesterona; ao nível do colo uterino, aumentam as dimensões do orifício externo do canal cervical durante a fase pré-ovulatória, atingindo o máximo no momento da ovulação; aumentam a secreção do muco cervical, diminuindo a sua viscosidade e o seu conteúdo em leucócitos, tornando-o aquoso, filante e transparente de forma a permitir a penetração dos espermatozóides. Todas estas alterações vão favorecer a fertilidade.

O corpo lúteo, produzido após a ovulação, também produz alguns estrogénios. Porém, a sua hormona mais específica é a progesterona. Esta promove uma fase secretora ao nível do endométrio: as glândulas tornam-se secretoras e sinuosas, enquanto a vascularização atinge o seu desenvolvimento máximo, preparando o endométrio para a nidação do zigoto, caso haja fecundação. Esta hormona provoca ainda a regressão das modificações promovidas pelos estrogénios como o estreitamento do canal cervical e a redução da quantidade de muco, que se torna viscoso e turvo, hostil à passagem de espermatozóides.

As hormonas ováricas têm também influência no centro hipotalâmico, controlando os factores reguladores da secreção de gonadotrofinas e, conseqüentemente, a síntese e libertação de FSH e LH pela hipófise anterior (Benagiano et al., 1968), (Oliveira, 2009).

A contracepção hormonal consiste na administração de um estrogénio e de um progestativo sintéticos que exercem um retrocontrolo negativo sobre o eixo hipotálamo-hipofisário, inibindo a produção hipofisária de gonadotrofinas e, conseqüentemente, a maturação folicular e a ovulação (Serfaty, 2005).

Os dois compostos estrogénicos utilizados inicialmente na contracepção são o etinilestradiol e o mestranol. Este último já não é usado nos dias de hoje, uma vez que é convertido em etinilestradiol após a sua metabolização hepática, sendo necessárias



doses mais elevadas para se obter o mesmo efeito. Já o etinilestradiol é um derivado do 17 $\beta$ -estradiol, com maior biodisponibilidade e uma potência biológica superior.

No que respeita aos agentes progestativos, existem múltiplos derivados utilizados nos contraceptivos hormonais. Existem dois grandes grupos de progestativos sintéticos: os derivados da 19-nortestosterona e os derivados da 17-hidroxiprogesterona. Os primeiros comportam-se como androgénios fracos, ligando-se aos receptores androgénicos e promovendo uma actividade androgénica que varia de acordo com a geração do composto. Temos então derivados de primeira, segunda e terceira geração, tendo estes últimos menos efeitos androgénicos.

1ª Geração	2ª Geração	3ª Geração
Noretinodrel		Desogestrel
Noretindrona/Noretisterona	Norgestrel	Gestodeno
Linestrenol	Levonorgestrel	Norgestimato
Norgestrienona		

**Tabela 1:** Classificação dos progestativos de síntese derivados da 19-nortestosterona.

Já os derivados da 17-hidroxiprogesterona são compostos resultantes directamente da progesterona que têm propriedades progestativas e mimetizam a sua acção. São eles o acetato de medroxiprogesterona, o megestrol, o acetato de clormadinona e o acetato de ciproterona.

Mais recentemente apareceu um derivado da espironolactona - drospirenona -, cujo perfil bioquímico e farmacológico é semelhante à progesterona endógena, tendo como características específicas adicionais as actividades antimineralocorticóide e antiandrogénica (Krattenmacher, 2000).

Ao longo dos últimos 50 anos, a contracepção hormonal tem vindo a sofrer rápidas e drásticas modificações, condicionando uma rápida evolução nesta área de tal forma que, actualmente, existem já múltiplas variedades de contraceptivos hormonais no que respeita aos princípios activos, dosagens, esquemas posológicos e formas farmacêuticas, sendo finalmente exequível particularizar cada caso de forma a melhor adaptar às condições fisiológicas, psicológicas, sociais e estilos de vida da mulher.

## **2. CONTRACEPÇÃO ORAL**

A história da Contracepção é tão antiga quanto a raça humana. Durante séculos, os seres humanos têm contado com a sua imaginação para evitar a gravidez. Papiros egípcios datados de 1850 A.C. têm registos de vários modelos de contracepção: a aspersão de uma substância pastosa sobre os órgãos genitais femininos; tampões de acácia, mel, algodão; soluções de pólvora e saliva de camelos usadas como poções orais; poções preparadas a partir de folhas de salgueiro, ferrugem, barro ou, ainda, nozes colocadas no peito. Todos estes métodos se tornaram um recurso pouco apelativo para as mulheres dos tempos modernos (Keifer e Scott, 1975). Também durante o início do segundo século, em Roma, Sorano de Éfeso criou uma mistura extremamente ácida de frutas, nozes e lã, com o objectivo de ser colocada no orifício cervical para criar uma barreira espermicida. Já na Europa, após o longo período da Idade Média e Renascença, em que a contracepção, condenada pela Igreja Católica, quase não se praticava, reapareceu a ideia do controlo de nascimentos com Thomas Maltus que, no século XVIII, se debruçou sobre o problema demográfico humano (Oliveira, 1982).

### **2.1. O aparecimento da Contracepção Oral**

A possibilidade de existência da contracepção hormonal foi primeiramente postulada pelo fisiologista Ludwig Haberlandt, de Innsbruck, tendo sido o primeiro nome associado a este método de contracepção (Goldzieher, 1982). Em 1919, Haberlandt efectuou vários estudos animais, tais como a colocação de ovários de coelhas grávidas sob a pele de outras coelhas, tornando estas últimas inférteis. Mais tarde, injectou extractos de corpo lúteo de vacas grávidas em coelhas tornando, também estas, inférteis. Deste modo, o fisiologista demonstrou que transplantes desses tecidos, ou de extractos desses tecidos, podiam produzir infertilidade em ratos e coelhos. Em 1930, Reiprich, investigador polaco, sugeriu que a acção contraceptiva dos estrogénios poderia resultar da inibição da hipófise. Deste modo, embora o conceito de contracepção com hormonas sexuais ainda não estivesse totalmente esclarecido, o seu mecanismo de acção já estava correctamente inferido (Goldzieher, 1991), (Goldzieher, 1993).

Em 1951, Carl Djerassi e o seu aluno Luis Miramontes criaram um dos primeiros progestativos sintéticos com possível indicação para contracepção – a noretisterona. Também Frank Colton, um ano mais tarde, formulou um outro progestativo sintético – noretinodrel.

Embora não tivessem sido imediatamente associados à contracepção, Gregory Pincus e a sua equipa começaram a testar as características contraceptivas destes compostos logo após a sua produção. Estes estudos vieram a mostrar-se cruciais para o desenvolvimento da pílula contraceptiva.

No ano de 1958, esta equipa desenvolveu um estudo no qual avaliou a influência de três progestativos sintéticos – 17 $\alpha$ -etinil-19-nortestosterona (noretisterona), 17 $\alpha$ -etinil-5(10)-estraeolona (noretinodrel) e 17 $\alpha$ -etil-19-nortestosterona (noretandrolona)

– num grupo de 50 mulheres inférteis (Garcia et al., 1958). Estes foram administrados em doses entre os 5 e os 50mg diários, desde o quinto até ao vigésimo-quinto dia do ciclo menstrual, durante três ciclos consecutivos. Após a avaliação dos efeitos destes 3 compostos na ovulação, menstruação e fertilidade, Pincus e os restantes investigadores concluíram que todos os compostos estudados mostravam provas, por gráficos de temperatura e biópsia endometrial ou esfregaço vaginal, de inibição do desenvolvimento do corpo lúteo e, deste modo, provavelmente da ovulação, durante os ciclos de tratamento. A excreção de pregnanediol (metabolito da progesterona) foi muito mais baixa que o normal, sendo esta uma forte evidência de confirmação de tal inibição.

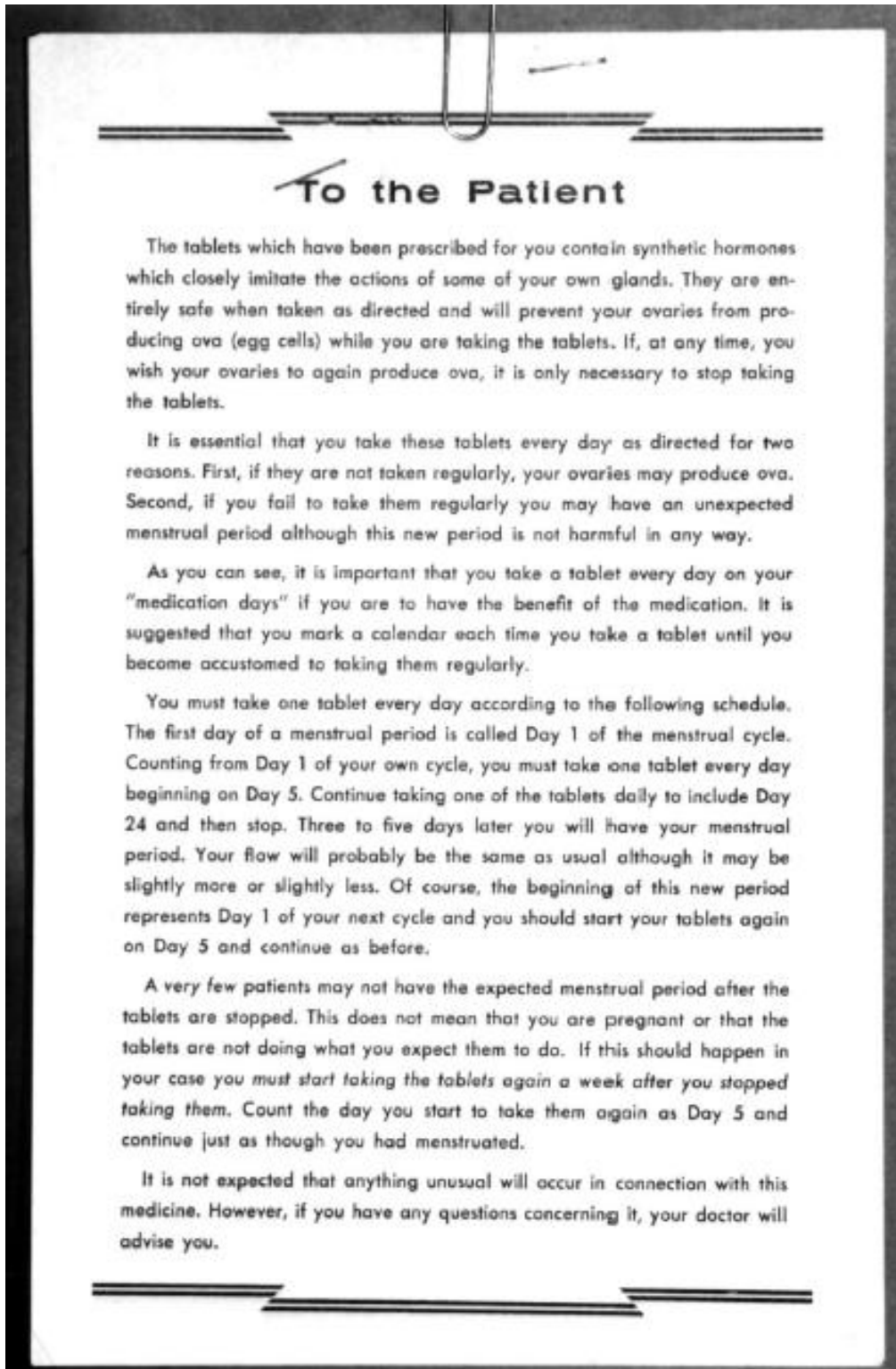
Após este estudo inicial, feito num grupo reduzido de mulheres, Pincus orientou também estudos de maiores dimensões no Haiti e Porto Rico, que demonstraram uma eficácia contraceptiva extraordinária da combinação de um 19-noresteróide com um estrogénio.

Durante o período em que Pincus realizava estas pesquisas com o objectivo de criar um contraceptivo hormonal, a FDA (Food and Drug Administration) aprovou os dois fármacos nos EUA: noretisterona (Norlutin<sup>®</sup>, Sintex) e noretinodrel (Enovid<sup>®</sup>, Searle). No entanto, estes apenas foram aprovados para o tratamento específico de distúrbios menstruais, como amenorreia, dismenorreia ou menorragia, assim como para o tratamento da endometriose e para casos de infertilidade. Nestes últimos, foi demonstrado que, após as mulheres tomarem esta medicação durante alguns meses – “para descansar os ovários” – frequentemente passavam a conseguir conceber, fenómeno que passou a ser conhecido como efeito “Rock Rebound”, termo este criado pelo Ginecologista-Obstetra John Rock, um dos colaboradores de Pincus.

Embora a apresentação original se destinasse apenas a distúrbios ginecológicos, toda a indústria farmacêutica sabia que estas novas substâncias preveniam a ovulação,

podendo ser usadas como contraceptivos. Porém, havia alguma relutância quanto à sua aprovação pela FDA com esse fim, por várias razões: para ter o efeito contraceptivo desejado, a mulher teria de tomar um comprimido diário durante 21 dias do ciclo menstrual, o que poderia provocar alguma dificuldade de aceitação, especialmente porque se tratava de mulheres saudáveis; o seu uso iria custar 10 dólares mensais, sendo muito dispendioso para a época; havia também alguma apreensão por parte da população, devido à censura religiosa deste tipo de contracepção; finalmente, os próprios farmacêuticos estavam algo receosos quanto aos seus possíveis efeitos secundários, incluindo o efeito da supressão da ovulação a longo prazo (Tyrer, 1999).

Após alguns anos de utilização dos derivados progestativos no tratamento de distúrbios ginecológicos, a Searle foi a primeira empresa a arriscar a venda do Enovid<sup>®</sup>, desta vez para fins contraceptivos. Após vários inquéritos feitos a ginecologistas das principais escolas médicas americanas, com o objectivo de avaliar o potencial de segurança deste fármaco como contraceptivo, a FDA aprovou a aplicação suplementar do Enovid<sup>®</sup> como contraceptivo, em Junho de 1960. Este era constituído por 5mg de noretinodrel e 0,075mg de mestranol. Como precaução de segurança adicional, a prescrição dos contraceptivos orais não poderia exceder os dois anos consecutivos, pois ainda não havia dados suficientes relativamente a possíveis efeitos causados por um tratamento a longo prazo. Dois anos mais tarde seguiu-se a aprovação de um novo contraceptivo oral, lançado pela empresa Ortho – Ortho-Novum<sup>®</sup>.



**Fig.2:** Folheto informativo sobre a utilização do Enovid<sup>®</sup> como contraceptivo. A adesão ao tratamento era um problema crítico, já que tinha de ser tomada diariamente, sem esquecer nenhum dia, para ser totalmente eficaz (Junod e Marks, 2002).

A introdução da pílula como método contraceptivo marcou o final de uma etapa relativamente curta, na qual havia a intenção de produzir um tipo de contraceptivo oral, tendo marcado também o início de um longo período de controvérsia em torno do seu uso, envolvendo várias influências sociais, legais, religiosas, assim como preocupações com a própria saúde. Contrariamente aos métodos de contracepção até então conhecidos, os quais apresentavam falhas frequentes, como o rompimento de preservativos ou a má colocação de diafragmas, a pílula transformou a contracepção em algo simples, sério e seguro.

## **2.2. Contracepção Sequencial**

Até então, vários esteróides sintéticos, nomeadamente os derivados da 19-nortestosterona, eram considerados os principais agentes contraceptivos. Sabia-se que, aquando da metabolização destes agentes, havia uma pequena parte do composto que se convertia em etinilestradiol, um agente estrogénico que inicialmente era visto como um contaminante da fórmula. Porém, estudos mostraram que, em mulheres tratadas com doses clinicamente eficazes de progestativos, a excreção urinária de gonadotropinas não tinha uma diminuição significativa, sugerindo que estes compostos estariam a actuar principalmente a nível ovárico e não na inibição hipofisária. Deste modo, chegou-se à conclusão de que o componente estrogénico era o principal responsável pela acção inibitória ao nível da hipófise (Oclander, 1966).

Perante estes resultados, começaram a surgir dúvidas em relação à importância dos 19-noresteróides - seriam estes realmente necessários ou seriam meramente uma forma cara e insuficiente de administrar o etinilestradiol, o agente verdadeiramente activo? O efeito combinado de estrogénios e progestativos inibia a ovulação, porém

também provocava uma exposição do endométrio aos progestativos muito mais longa do que a que ocorreria num ciclo ovulatório normal.

Vários estudos feitos por Goldzieher e seus colaboradores demonstraram que os compostos etinilestradiol e 3-metil-etinilestradiol (mestranol), quando administrados por via oral, inibiam a secreção da FSH por longos períodos de tempo, sem que houvesse qualquer "fuga hipofisária". Consequentemente, a secreção de LH seria também inibida, prevenindo assim a maturação folicular, ovulação e formação do corpo lúteo.

Uma vez provada a inibição eficaz da ovulação pelos compostos descritos acima, questionou-se se a administração dos progestativos seria necessária ao longo de todo o ciclo de 21 dias, ou se poderia administrar-se apenas os compostos estrogénicos isolados inicialmente, adicionando um agente progestativo no final de cada ciclo de forma a promover a maturação do endométrio e assegurar a hemorragia de supressão, tornando deste modo um método contraceptivo com maior aceitação por parte da mulher.

Foi baseado neste tipo de administração sucessiva, sequenciada, que surgiu em 1963 a nova forma de contraceção - Contraceção Sequencial. Esta consistia na administração de mestranol (0.08mg/dia) durante os primeiros 15 dias do ciclo, seguido da conjugação de mestranol e acetato de clormadinona (2mg/dia) nos 5 a 6 dias restantes de tratamento. Este regime provou ser eficaz em 15.000 ciclos rigorosamente observados (Goldzieher, 1964). De realçar que a clormadinona é um progestativo derivado da 17-hidroxiprogesterona, sem actividade androgénica, que tem um efeito endometrial selectivo e potente.

Na pesquisa feita por Gregorio Oclander, a qual incluiu 6070 relatórios clínicos de mulheres a fazer este tipo de contraceção, num total de 82.085 ciclos, o autor



concluiu que este regime era virtualmente 100% eficaz quando tomado correctamente. O padrão do ciclo menstrual, incluindo o endométrio, mostrou-se similar ao de um ciclo normal. Ao mesmo tempo, também se verificou uma melhoria no controlo do ciclo, na duração e intensidade da hemorragia de privação, assim como uma redução marcada da incidência de dismenorreia. Os efeitos colaterais mostraram-se mínimos - uma pequena quantidade de pacientes mostrou um ligeiro aumento dos níveis séricos de proteína fixadora de iodo, o qual não é inesperado, já que está demonstrado que os estrogénios aumentam a concentração sérica da fracção proteica que transporta a tiroxina. Contudo, não se mostraram evidências de hipertiroidismo ou alterações significativas dos valores de hemoglobina, eritrócitos, leucócitos ou plaquetas, ou mesmo alterações hepáticas, renais, adrenais ou do metabolismo do cálcio e fósforo.

Ainda relativamente a este estudo, a taxa de gravidez, ou seja, de falência contraceptiva, foi de 1.3/ 100 mulheres/ ano de exposição. Comparando estes resultados com estudos anteriores de contraceptivos combinados de estrogénio e progestativo, cujos resultados observados eram na ordem de 0-3.1/ 100 mulheres/ ano, pode concluir-se que este novo tipo de contracepção evidenciava maior eficácia. É necessário ter em conta, ainda, que um número considerável de mulheres admitiu esquecimentos na toma da pílula durante o estudo, demonstrando, desta forma, que a terapêutica sequencial oferecia um grau relativamente elevado de protecção, mesmo quando não tomada correctamente.

Porém, perante toda a investigação feita sobre o método sequencial, chegou-se à conclusão que esta técnica seria muito mais dependente de uma estrita adesão à posologia do que o método "clássico". Deste modo, era evidente que o agente progestativo contribuía para o efeito global da terapêutica combinada. Estas observações estimularam uma investigação aprofundada sobre o efeito anti-fertilidade

dos progestativos, a qual culminou no desenvolvimento de um terceiro método contraceptivo hormonal - progestativo contínuo.

### **2.3. Contracepção Progestativa Contínua**

Tal como evidenciado anteriormente, os estrogénios e os progestativos, administrados concomitante ou sequencialmente, previnem a ovulação através da sua acção inibitória no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, evitando também a regulação endógena do ciclo uterino. Para além do efeito anti-ovulatório dos estrogénios, que inibem eficazmente este mecanismo, há ainda o efeito anti-estrogénico dos progestativos, que restringem o desenvolvimento e a maturação do endométrio na fase secretora, impedindo a nidação do zigoto, e favorecem a produção de um muco cervical espesso, hostil à passagem dos espermatozóides para a cavidade e trompas uterinas evitando, desta forma, a fecundação.

Após o desenvolvimento do novo método de contracepção sequencial, iniciaram-se estudos no sentido de avaliar mais aprofundadamente o potencial contraceptivo do acetato de clormadinona. Estudos de Rudel em 1966 mostraram que este progestativo, quando administrado em doses entre os 0,5 e os 4mg diários, provocava diferentes graus de espessamento do muco cervical, de supressão do endométrio e de inibição da ovulação, de acordo com a dose administrada. Enquanto as dosagens mais elevadas (4mg) promoviam um maior espessamento do muco cervical, maior supressão endometrial e uma inibição mais marcada da ovulação, com as concentrações mais baixas deste progestativo apenas se mantinham as alterações do muco cervical. Embora inicialmente estes estudos tenham sido efectuados com um grupo pequeno de mulheres, a verdade é que não se observou nenhuma gravidez com a dosagem de 0,5mg de clormadinona, administrada diariamente. Estes resultados vieram

sugerir um possível efeito contraceptivo deste progestativo quando administrado continuamente em doses baixas, sem que haja inibição ovulatória, o que significa que o eixo hipófiso-gonadal não é interrompido, ocorrendo uma menstruação normal.

Perante estes resultados, Martinez-Manautou realizou um estudo clínico semelhante, mas com uma maior amostragem. Trezentas e vinte mulheres foram observadas durante 1214 ciclos, tendo sido registadas 2 gestações, uma das quais por falha do método. Aproximadamente 60% das mulheres deste grupo tinha ciclos com duração entre 24 e 34 dias. Devido à simplicidade e aceitabilidade, bem como à eficácia do método, esses estudos foram alargados a um maior número de mulheres incluindo, também, mulheres a amamentar, já que existe neste grupo igual possibilidade de engravidar (Martinez-Manautou et al., 1967). Para além dos resultados terem sido sobreponíveis aos anteriores, este estudo revelou a possibilidade de contracepção durante o período de lactação, mostrando não interferir com a amamentação. No que respeita aos efeitos adversos, registaram-se algumas irregularidades menstruais, inclusivamente períodos de amenorreia que atingiram os 60 dias, em 2,4% dos casos. Porém, as restantes queixas foram na sua maioria benignas, tendo sido referido, numa pequena percentagem (1-5%), acne, cloasma ou síndrome pré-menstrual.

Após o desenvolvimento destes estudos, novas investigações foram feitas, agora com outros progestativos. Rudel e Foss analisaram o papel da noretindrona e do norgestrel, respectivamente, como agentes possíveis para este tipo de contracepção. Rudel e os seus colaboradores compararam a clormadinona e a noretindrona quanto à sua potência secretora, tendo concluído que, embora o primeiro agente tivesse maior acção secretora, o último apresentava maior potência anti-estrogénica (Rudel et al., 1967).

A partir dos resultados obtidos, Rudel salientou a importância desta acção anti-estrogénica da noretindrona não só na selecção de compostos para os contraceptivos progestativos de baixa dosagem, como também para os tipos combinados de progestativos/estrogénios. Sugeriu ainda este agente como um recurso possivelmente útil para o tratamento sintomático da hiperplasia do endométrio e, inclusivé, para o tratamento do adenocarcinoma endometrial.

A acção contraceptiva do norgestrel como possível agente usado na pílula progestativa foi analisada por Foss através de um ensaio com uma dose de 50µg diários, administrados a 188 mulheres por um período correspondente a 2250 ciclos menstruais. Os resultados obtidos foram favoráveis, tendo ocorrido apenas duas gravidezes por falência do método. Este foi aceite pela maioria das mulheres do estudo, com efeitos secundários mínimos, à excepção das irregularidades menstruais, principal característica deste tipo de contracepção (Foss et al., 1968).

Finalmente, Mears comparou a acção de quatro contraceptivos orais contendo apenas progestativos: megestrol 0.25mg, acetato de noretindrona 0.3mg, norgestrel 0.05mg e clormadinona 0.5mg. Os resultados apresentaram uma ineficácia completa do megestrol, sendo os restantes bons agentes para uso neste tipo de contracepção. Porém, qualquer um deste três últimos mostraram menor aceitação do que a terapêutica combinada, verificando-se que uma grande percentagem de mulheres suspendeu o tratamento, principalmente por irregularidades menstruais, como se verifica na tabela seguinte (Mears et al., 1969).

	GRUPO DE TRATAMENTO			
	Noretisterona	Norgestrel	Clormadinona	Megestrol
<b>Nº mulheres no início do tratamento</b>	41	45	46	43
<b>Nº mulheres que suspenderam o tratamento por:</b>				
- gravidez	1	3	4	21
- distúrbios menstruais	4	9	13	0
- outros efeitos 2 <sup>rios</sup>	5	5	4	1
- razões não relacionadas com o tratamento	12	5	7	7
- suspensão pela clínica	0	0	0	14*
<b>Nº mulheres que completou 1 ano de tratamento</b>	19	23	18	0

\* Todas após pelo menos 6 meses completos de tratamento.

**Tabela 2:** Número de mulheres e razão pela qual suspenderam o tratamento contraceptivo (Adaptado de Mears et al, 1969).

Embora não seja o tipo de contracepção mais usado, principalmente devido às irregularidades menstruais referidas anteriormente, hoje em dia ainda se utilizam pílulas progestativas de baixa dosagem, designadas de minipílulas. A sua eficácia é semelhante à das formulações estroprogestativas. Porém estas são tomadas de forma contínua, sem pausas entre cada embalagem e com indicação de administração rigorosa a cada 24 horas para, desta forma, evitar as irregularidades menstruais e manter a eficácia contraceptiva.

Este tipo de pílula é muito utilizada em casos de mulheres no período de amamentação, pois não afecta a produção de leite, ao contrário dos estrogénios, que diminuem a quantidade de leite materno. Está também indicada em mulheres com contra-indicação para o uso de estroprogestativos, como hipertensas, diabéticas, dislipidémicas, fumadoras ou com alto risco vascular trombótico (Oliveira, 2009).

Sem dúvida que a introdução da contraceção hormonal marcou o advento de uma era particular no domínio da ciência experimental, assim como uma completa revolução nos princípios, valores e hábitos de toda a sociedade. Nesta data, as taxas de gravidez de vários métodos de contraceção identificadas na Tabela 1 demonstravam já claramente a eficácia dos contraceptivos orais, sobretudo da terapêutica combinada. De acordo com estes dados, o único método que eventualmente se aproximava da eficácia da contraceção oral seria o dispositivo intrauterino (Pincus, 1966).

<b>MÉTODO</b>	<b>TAXA DE GRAVIDEZ</b>
<b>Duche vaginal</b>	31
<b>Métodos de Ritmo</b>	24
<b>Espermicidas</b>	20
<b>Coito interrompido</b>	18
<b>Preservativo</b>	14
<b>Diafragma</b>	12
<b>Dispositivos Intra-uterinos</b>	5
<b>Contraceção Sequencial</b>	5
<b>Contraceção Combinada</b>	0.1

**Tabela 3:** Taxa de gravidezes (nº) em função do método utilizado em 100 anos de exposição (Adaptado de Pincus, 1966).

Embora os quatro grandes grupos de contracepção que existiam na década de 60 se mantivessem no início dos anos 70, os métodos hormonais adquiriram progressivamente maior importância em detrimento dos restantes.

Segundo Keifer e Scott, a idade média de solicitação de métodos contraceptivos diminuiu, assim como o número médio de partos realizados. Houve maior procura para esterilização permanente por mulheres mais velhas, multíparas, enquanto que a menor paridade das mulheres mais novas talvez se associasse a um menor rendimento, alterações no conceito de reprodução, maior pressão por parte dos parceiros e, também, por uma maior consciência sexual. Provavelmente a facilidade de obter este tipo de contracepção, assim como o maior grau de segurança e aceitação, foram os factores inerentes à diminuição da taxa de natalidade, evidenciada pela diminuição do número médio de partos (Keifer e Scott, 1975).

#### **2.4. Efeitos Secundários da Contracepção Oral dos anos 60**

O facto de existirem ou não objecções ideológicas sobre o uso deste novo método contraceptivo, a verdade é que a sua utilização não foi impedida. Em 1961, aproximadamente 408.000 mulheres americanas utilizavam contraceptivos orais; em 1967, o número de utilizadoras a nível mundial já ultrapassava os 12,5 milhões (Tyrer, 1999).

A euforia inicial dos contraceptivos orais rapidamente abrandou, pois as elevadas doses hormonais desta primeira pílula contraceptiva provocaram o aparecimento de alguns efeitos adversos, como náuseas, cefaleias e tonturas, por vezes tão intensas que levaram algumas mulheres a abandonar esta medicação. Para além destas complicações ligeiras, começaram a surgir outras mais graves, associadas principalmente ao uso a longo prazo dos contraceptivos, o que desencadeou o

desenvolvimento de múltiplos estudos, no sentido de avaliar quais as causas destes efeitos e possíveis soluções, de modo a desenvolver uma contracepção o mais eficaz e segura possível.

Em Novembro de 1961, um médico britânico relatou um caso de uma jovem que faleceu por acidente trombótico, enquanto estava a fazer contracepção oral. No mesmo mês foram detectados mais dois casos de acidentes vasculares fatais, nos Estados Unidos da América, em mulheres que também faziam contracepção hormonal. Em 1962, havia já registos de 132 casos de tromboembolias, 11 dos quais com desfecho fatal.

Inicialmente não se sabia ao certo se estas complicações estariam relacionadas com os contraceptivos em geral, ou se eram mais frequentemente associadas a uma marca farmacêutica específica. Apenas em 1967, após milhões de mulheres terem iniciado o consumo de contraceptivos orais, é que estudos britânicos revelaram a associação dos riscos trombóticos à contracepção hormonal.

Em Maio de 1967, o subcomité do "Medical Research Council" fez uma revisão dos resultados prévios de três inquéritos feitos sobre os riscos da doença tromboembólica em mulheres sob contraceptivos orais. Um dos estudos incluía casos de doença tromboembólica observados na prática clínica; outro envolvia casos de mulheres que faleceram por doença tromboembólica em Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte, em 1966 (estudo realizado pelo comité de Segurança de Medicamentos); finalmente, o último estudo realizado pelo Medical Research Council's Statistical Research Unit, era referente a mulheres hospitalizadas por trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

Em 1968, Vessey e Doll divulgaram os resultados finais do último estudo referido anteriormente, o qual incluiu mulheres com idades compreendidas entre os 16 e



os 40 anos, decorrente de 1964 a 1966, com o diagnóstico de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, sem causa predisponente conhecida (Vessey e Doll, 1968). Estas doentes foram inquiridas acerca do seu passado médico, obstétrico, social, familiar e contraceptivo. Ao mesmo tempo, foi também escolhido um grupo controlo de doentes admitidas nos mesmos hospitais, tendo sido equiparadas ao grupo anterior quanto à idade, paridade, data de admissão e ausência de qualquer causa predisponente de doença tromboembólica. De 58 pacientes afectadas, 26 (45%) estavam a usar contraceptivos orais no mês precedente ao desenvolvimento da doença, enquanto apenas 10 em 116 mulheres do grupo controlo (9%) estavam a fazer contracepção oral. A partir destes dados chegou-se à conclusão que o risco de internamento hospitalar por tromboembolismo seria cerca de nove vezes superior em mulheres a fazer contracepção oral, o que equivale a 1 mulher em cada 2.000 a fazer contracepção oral. Embora este estudo tenha conseguido estabelecer uma relação de causa-efeito entre os contraceptivos orais e a doença tromboembólica, não foi capaz de demonstrar se o risco se alterava consoante as várias formulações contraceptivas existentes até então.

Entre 1967 e 1969, vários estudos comprovaram esta relação entre a doença tromboembólica e os níveis elevados de estrogénios. Foi ainda evidenciado o aumento da incidência de tromboembolismo no puerpério em casos de mulheres a fazer terapêutica estrogénica para supressão do aleitamento, assim como um risco aumentado desta complicação em homens a fazer este tipo de terapêutica no âmbito do tratamento do carcinoma da próstata.

Em 1970, Inman e a sua equipa, a partir da análise de relatórios sobre casos de tromboembolismo referidos no Reino Unido, Suécia e Dinamarca, concluíram que havia riscos diferentes conforme as várias formulações contraceptivas (Inman et al., 1970). Esta equipa detectou um aumento de casos associados à combinação de etinilestradiol

50µg e acetato de megestrol 4mg, assim como com outras combinações contendo este progestativo. Ao mesmo tempo, analisaram também outros dados de vários estudos epidemiológicos anteriores e, ao cruzarem todos eles, concluíram que esta complicação estava associada aos contraceptivos com doses mais elevadas de estrogénios.

Naturalmente que estes achados provocaram o desenvolvimento de extensas investigações no âmbito de detectar e avaliar possíveis alterações da coagulação em mulheres a fazer contraceptivos, tendo sido comprovada a possibilidade de alterações a nível dos factores de coagulação e do sistema fibrinolítico, segundo estudos feitos por Poller e Thomson, em 1966. Segundo estes, a principal alteração era o aumento dos factores de coagulação VII e X (Klopper, 1970).

Ainda relativamente às alterações da coagulação, um estudo feito por Buchan e MacDonald comparou as alterações hematológicas durante o ciclo menstrual entre dois grupos de mulheres - um grupo com e outro sem contracepção oral. Em ambos foram determinados os valores e as alterações do hematócrito, contagem plaquetar, capacidade de deformação eritrocitária, concentração de fibrinogénio plasmático e viscosidade plasmática e do sangue total. Os resultados mostraram que, enquanto que nas mulheres que não faziam contracepção estes índices variavam ciclicamente ao longo de cada ciclo menstrual, nas mulheres a fazer contracepção oral esta variação estava abolida e os índices encontravam-se significativamente mais elevados relativamente ao primeiro grupo. Esta ausência de variação, associada ao aumento dos índices hematológicos referidos, poderia causar uma estase venosa suficiente e um aumento da coagulabilidade do sangue responsáveis pelo aumento da incidência de tromboembolismo nas mulheres a fazer este tipo de contracepção (Buchan e Macdonald, 1980).

Sabe-se actualmente que os estroprogestativos condicionam alterações nos factores de coagulação com aumento do fibrinogénio e dos factores II, VII e X, e

diminuição de alguns factores inibidores da coagulação como a antitrombina e a proteína S, assim como uma resistência alterada à proteína C activada. Relativamente à fibrinólise, estes compostos aumentam a taxa de plasminogénio e diminuem o factor inibidor da fibrinólise, o PAI. Ou seja, por um lado provocam uma hipercoagulabilidade que favorece a formação de fibrina e, por outro, promovem o aumento da fibrinólise. Estes dois mecanismos normalmente estão em equilíbrio, não aumentando o risco na mulher saudável. Porém, podem induzir um desequilíbrio no sentido do aumento do risco trombótico nos casos de mulheres com alterações já estabelecidas da coagulação, tais como: anomalias pré-existentes da hemostase, nomeadamente o défice de antitrombina, proteína C ou S, mutação do factor V de Leyden, mutação do gene da protrombina; tabagismo; idade superior a 35 anos, principalmente por estar associada a outros factores de risco; alterações macroscópicas na parede arterial.

Para além das complicações vasculares e dos distúrbios hematológicos, outras alterações foram surgindo associadas ao uso destes contraceptivos, nomeadamente efeitos no metabolismo lipídico, hidratos de carbono, na função adrenal e na função tiroideia. Segundo Fotherby, os contraceptivos orais provocam alterações lipídicas, sendo a intensidade destas alterações proporcional à dose e à estrutura do estrogénio e progestativo (Fotherby, 1989). Enquanto que os estrogénios tendem a aumentar as concentrações séricas de triglicédeos e HDL (High Density Lipoprotein) e diminuir os níveis de LDL (Low Density Lipoprotein), os progestativos têm uma acção contrária, neutralizando a acção estrogénica. O autor refere ainda que muitos dos contraceptivos iniciais aumentavam o LDL e diminuían o HDL séricos, sugerindo que este era provavelmente um dos mecanismos responsáveis pelo aumento do risco de doença cardiovascular inerente aos primeiros contraceptivos. Quanto aos hidratos de carbono, vários investigadores estudaram o efeito dos contraceptivos orais no seu metabolismo,

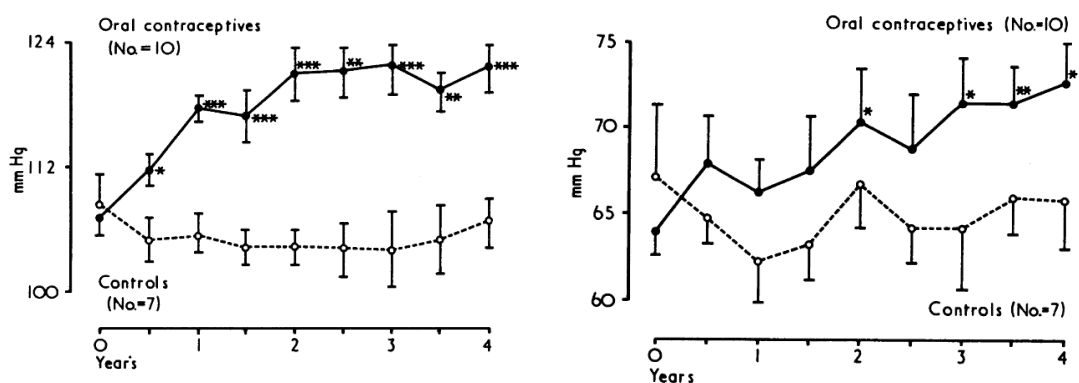
avaliando os níveis de glicemia em jejum e a resposta ao teste de tolerância à glicose. Na sua maioria, a incidência de alterações de tolerância à glicose estavam associadas a uma história familiar de diabetes (Benagiano et al., 1968). Deste modo, embora os agentes contraceptivos afetem a tolerância à glicose, este efeito é muito ligeiro, sendo considerado importante apenas em casos de mulheres diabéticas que queiram fazer contraceção hormonal. No que respeita ao metabolismo do cortisol e da aldosterona, sabe-se hoje que estes podem sofrer alterações de acordo com os níveis plasmáticos de estrogénios. Níveis elevados de estrogénios promovem um aumento da síntese hepática de transcortina ( $\alpha$ -globulina) e, conseqüentemente, um aumento da ligação do cortisol e da aldosterona a esta globulina, levando a uma aumento destas hormonas no plasma. Um estudo feito com várias formulações contraceptivas iniciais (Enovid<sup>®</sup>, noretinodrel, mestranol e progesterona) mostrou um efeito estrogénico marcado no metabolismo do cortisol, nomeadamente um aumento dos níveis plasmáticos da transcortina associado a uma diminuição da secreção e da clearance do cortisol mantendo-se, no entanto, a sua taxa de produção inalterada. Ao mesmo tempo, a taxa de secreção da aldosterona também diminuiu em algumas pacientes a usar noretinodrel e mestranol (Layne et al., 1962). Este estudo concluiu que os efeitos do Enovid<sup>®</sup> e noretinodrel no metabolismo do cortisol e da aldosterona eram devidos à sua potência estrogénica. Já a função tiroideia, embora em 1963 Hollander tenha verificado um aumento do iodo ligado às proteínas em casos de mulheres a fazer terapêutica estrogénica, um estudo feito com as combinações de noretinodrel e mestranol concluiu que estes contraceptivos não alteravam a utilização da tiroxina nem provocavam aumento da hormona estimuladora da tiróide (TSH) (Fisher et al., 1966). Desta forma, podemos pensar que estes agentes não alteram a função tiroideia. Porém, no caso de ser necessário um estudo da sua função em mulheres a fazer contraceção oral, esta terapêutica deve ser suspensa

previamente para que não surjam resultados errados que nos conduzam a falsos diagnósticos.

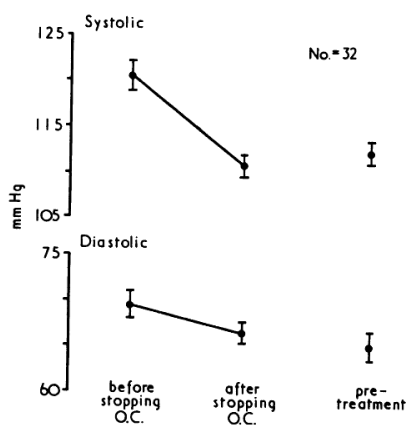
Uma outra alteração detectada com a administração prolongada de contraceptivos orais foi a função hepática. Num estudo feito por Clinch e Tindall, no qual usaram um teste específico com um corante (bromossulfaleína) para determinar se as alterações hepáticas estariam associadas aos estrogénios ou aos progestativos, mais uma vez se concluiu que estas eram devidas aos estrogénios, dado que estes reduziram consideravelmente a capacidade do fígado excretar o corante na bÍlis (Clinch e Tindall, 1969). Actualmente sabemos que o etinilestradiol provoca efeitos citológicos especialmente observados nas células endoteliais sinusoidais, com consequente alteração da excreção biliar. O aumento da frequência de litÍase biliar sob administração de contracepção oral também já foi descrito. Apesar destas alterações serem possíveis, elas são muito ligeiras, não havendo razão para esperar que se desenvolvam em mulheres saudáveis. Pelo contrário, podem ser uma contra-indicação para contracepção oral em mulheres com alterações prévias da função hepática.

A pressão arterial (PA) foi também um aspecto estudado no decorrer do uso deste tipo de contracepção. Vários estudos foram realizados com o objectivo de avaliar possíveis efeitos deletérios desta terapêutica na PA da mulher. Em 1969, Weir e os seus colaboradores iniciaram um estudo prospectivo, no qual fizeram uma comparação da pressão entre um grupo de mulheres a fazer contraceptivos orais e um grupo controlo. Ao fim de um ano, os resultados mostravam um aumento da PA sistólica de 6.6mmHg nas mulheres a fazer contracepção, não havendo alterações de relevo na PA diastólica. Este estudo prolongou-se e, ao fim de quatro anos, os resultados revelaram aumentos da PA sistólica e diastólica de 14.2mmHg e 8.5mmHg, respectivamente. Curiosamente, a PA retomou os níveis pré-tratamento após três meses de suspensão da terapêutica

contraceptiva. Este estudo mostrou, ainda, que estas alterações não estavam relacionadas com os progestativos (Weir et al., 1974).



**Fig. 3:** Pressão Arterial sistólica (esquerda) e diastólica (direita) médias após quatro anos em dois grupos: contraceptivos orais vs controlo (Weir et al., 1974).



**Fig. 4:** Média de alterações da Pressão Arterial após interrupção dos contraceptivos orais (Weir et al., 1974).

Estudos mais recentes vêm confirmar estes resultados, revelando que a pílula condiciona um aumento mínimo e sem gravidade da tensão arterial, surgindo contudo uma pequena percentagem de utilizadoras (0.6 a 2.8%) com hipertensão franca. O principal responsável é o etinilestradiol que aumenta a síntese hepática de angiotensinogénio e estimula o sistema renina-angiotensina-aldosterona, embora o progestativo tenha também uma responsabilidade dose-dependente, sobretudo se tiver efeito androgénico.

Finalmente, dentro dos efeitos possíveis mais graves ligados a esta nova forma de contracepção, não poderiam faltar os efeitos carcinogénicos, os quais desde cedo começaram a ser investigados. Os estudos incidiram sobre órgãos como a mama, ovário, útero, endométrio e fígado. Desde o final do século XIX que se tem admitido a responsabilidade dos estrogénios na génese do cancro da mama. Um estudo retrospectivo realizado em Londres incluiu 345 mulheres entre os 16 e os 39 anos com nódulos mamários, 90 com nódulos malignos e 255 com nódulos benignos. O estudo tinha como principal objectivo determinar se a patologia mamária se relacionava com os contraceptivos (Vessey et al., 1972). Os resultados obtidos não detectaram qualquer relação entre o uso de contraceptivos orais e o risco de cancro da mama. Porém, este agente parece actuar como uma factor de crescimento e não como agente iniciador da génese do cancro, promovendo o crescimento de tumores infraclínicos pré-existentes. Nos últimos anos, vários estudos epidemiológicos têm sido publicados sobre este tema, mas a dúvida permanece. Sabe-se que o risco está relacionado com a dosagem, pelo que os estroprogestativos de alta dosagem terão maior risco, sendo este independente dos agentes progestativos. A análise de um grande estudo caso-controlo não comprovou aumento de risco de cancro da mama relacionado com os vários tipos de contraceptivos,

estroprogestativos ou progestativos simples, bem como com o tipo de componente ou duração de utilização (Oliveira, 2009).

No que respeita aos tumores do endométrio e ovário, observa-se um efeito protector dos contraceptivos. Os estroprogestativos diminuem, em cerca de 50%, o risco de desenvolver cancro do endométrio, sendo esta protecção tanto maior quanto mais prolongada for a utilização. Esta protecção é maior aquando da utilização de doses mais elevadas de progestativos, persistindo durante alguns anos após a suspensão da terapêutica. Já o risco de cancro do ovário é diminuído em 40% em utilizadoras deste método contraceptivo, sendo também a protecção proporcional à duração da terapêutica. Relativamente ao cancro do colo do útero, entidade que tem sido objecto de vários estudos nos últimos anos, tem sido comprovado o aumento do risco de lesões intra-epiteliais e de carcinoma *in situ* associado ao uso da pílula, risco esse que aumenta com a duração de utilização. Porém, factores como a não utilização de métodos barreira nas relações sexuais podem enviesar os resultados destas investigações, uma vez que há um aumento do risco de infecção pelo vírus HPV aumentando, assim, o risco de cancro de cancro do colo.

Relativamente à patologia tumoral hepática, desde o início dos anos 70 começaram a surgir evidências acerca do desenvolvimento de adenomas hepáticos benignos em mulheres sob contraceptivos orais, sugerindo uma associação entre a ingestão de hormonas exógenas e o desenvolvimento destes tumores (Baum et al., 1973). As lesões hepáticas foram associadas a quase todos os contraceptivos que existiam na altura. De acordo com a análise dos relatórios, muitas das mulheres afectadas usavam a pílula durante pelo menos dois anos e a grande maioria durante mais de quatro anos. Normalmente o diagnóstico era feito partindo de uma clínica característica - dor constante ou palpação de uma massa abdominal no quadrante



superior direito. A apresentação clínica mais grave foi uma emergência cirúrgica devido à ruptura do tumor, com consequente hemorragia intraperitoneal, a qual poderia ter tido um desfecho fatal (Sherlock, 1975). Estudos actuais mostram que tanto os estrogénios como os progestativos androgénicos podem desencadear o aparecimento de adenomas hepáticos, estando o risco relacionado com a dose e duração de utilização do método contraceptivo. Porém são situações raras, diagnosticadas na sua maioria por ecografia.

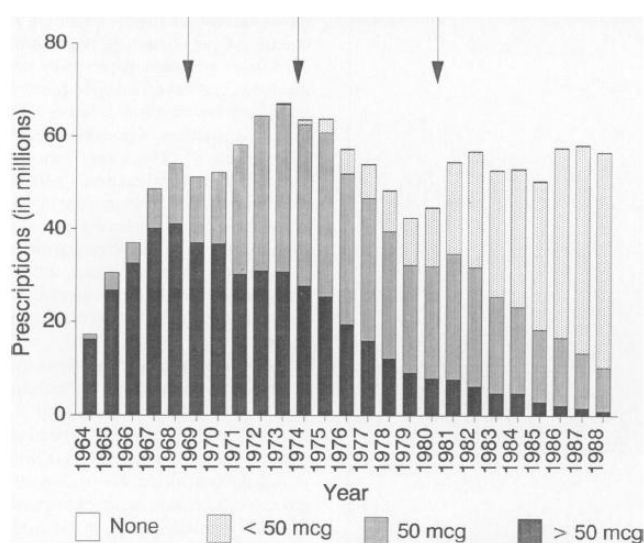
Para além deste efeitos mais graves, este método contraceptivo desde logo que começou a causar alguns efeitos menos graves às utilizadoras. Dentro destes encontravam-se a depressão, alterações da libido, cefaleias, náuseas, tensão mamária, retenção hídrica ou, até, alterações ponderais. As náuseas, cefaleias ou tensão mamária poderiam estar presentes nos primeiros meses de uso desta terapêutica, tendo tendência para desaparecer gradualmente. O aumento de peso, presente em alguns casos, deve-se ao efeito anabolizante de alguns progestativos. O aparecimento de perturbações depressivas desde sempre se associou à interferência dos estrogénios com o triptofano. Este, por sua vez, pode levar a alterações da libido; porém, existem casos nos quais as mulheres relatam um aumento e não uma diminuição da libido ao tomar contraceptivos orais.

Numa tentativa de minimizar os riscos da contracepção oral referidos anteriormente, foram utilizadas várias estratégias para diminuir a incidência de complicações:

- a diminuição da dose dos estrogénios, considerados como os principais responsáveis pelos efeitos secundários;
- a modulação da concentração de esteróides ao longo da embalagem, de modo a reduzir a dose cumulativa de etinilestradiol e melhorar a tolerância endometrial da pílula;

- o reconhecimento dos efeitos indesejáveis dos progestativos de síntese e a introdução de progestativos menos androgénicos. Estes, ao serem mais antigonadotróficos permitiriam, igualmente, reduzir a dose de etinilestradiol, sem alterar a eficácia contraceptiva da pílula.

De acordo com estes critérios, novos contraceptivos foram surgindo ao longo dos anos. Um estudo sobre as alterações efectuadas nos contraceptivos orais, desde 1964 até 1988, mostrou um declínio marcado nas doses de estrogénios e de progestativos, acompanhados também por alterações do tipo de esteróides usados (Gerstman et al., 1991). Os resultados deste estudo demonstram uma tendência distinta para o uso de formulações com menos de 50µg de estrogénios por comprimido. Enquanto que em 1968 estas formulações eram prescritas numa percentagem inferior a 1%, em 1988 esta taxa aumentou para 82% de um total de 57 milhões de prescrições.



**Fig. 5:** Quantidade de prescrições de contraceptivos orais de acordo com a dose de estrogénios, entre 1964-1968 nos Estados Unidos (Gerstman et al., 1991).

Para além da diminuição da dose de estrogénios, também os agentes progestativos mostraram uma diminuição das concentrações.

Ano	Progestativos				Estrogénios	
	Noretindrona mg	Norgestrel mg	Noretinodrel mg	Levonorgestrel mg	Etinilestradiol µg	Mestranol µg
1964	2.52	---	5.18	---	50*	91
1968	1.50	0.50	3.71	---	70	89
1972	1.22	0.50	3.93	---	56	82
1976	1.14	0.46	3.77	---	47	76
1980	1.01	0.41	3.92	---	41	66
1984	0.97	0.37	3.27	0.15	37	62
1988	0.89	0.35	2.73	0.11	35	57

\* Em 1964 havia apenas duas formulações contendo etinilestradiol, cada uma com 50µg.

**Tabela 4:** Média das doses de progestativos e estrogénios nas prescrições feitas ao longo dos quatro anos, entre 1964 e 1968, nos Estados Unidos (Adaptado de Gerstman et al., 1991).

É importante salientar que, perante a necessidade de diminuição das doses de estrogénios nos contraceptivos orais, as pílulas sequenciais foram retiradas do mercado, pois para estas se manterem como opção terapêutica era necessário diminuir a dose de etinilestradiol e, nestas formulações, era impossível reduzir as quantidades sem que houvesse redução concomitante da eficácia contraceptiva.

Paralelamente a toda esta evolução da contracepção, também o desenvolvimento do Planeamento Familiar teve um papel muito importante no nosso país. Em 1976, o então Secretário de Estado da Saúde, Dr. Albino Aroso, também presidente da Associação para o Planeamento da Família (APF), publica o despacho que institucionaliza a existência de Consultas de Planeamento Familiar nos Serviços de Saúde (despacho da DGS de 24.03.1976) e em todos os Centros de Saúde. Em 1982 e

83, com a criação da carreira de Clínica Geral nos novos Centros de Saúde integrados, assistiu-se a um grande desenvolvimento das consultas de planeamento familiar, com enorme adesão devido à isenção de taxas moderadoras na consulta, bem como em alguns exames auxiliares de diagnóstico. Com o objectivo de manter a frequência a estas consultas, melhorando a qualidade do planeamento familiar, para além da comparticipação atribuída pelo Ministério da Saúde a estas fórmulas de contracepção, as Associações Regionais de Saúde (ARS's) iniciaram uma política de divulgação da contracepção oral, oferecendo contraceptivos orais às utentes das consultas de planeamento familiar. As administrações das ARS adquirem várias pílulas contraceptivas, previamente seleccionadas, directamente aos laboratórios, distribuindo-as posteriormente pelos Centros de Saúde e oferecendo estes serviços às suas utentes.

### **2.5. Pílulas Multifásicas**

Perante a necessidade de diminuir as concentrações dos estrogénios nos contraceptivos orais, desenvolveram-se novos contraceptivos com doses mínimas constantes de estrogénios e progestativos. Porém, as combinações com doses muito baixas não conseguiam o controlo completo sobre o ciclo menstrual, causando assim efeitos adversos devido ao balanço estroprogestativo insuficiente. Todas estas adversidades levaram a que, no início dos anos 80, se desenvolvessem novas formas de contracepção oral - Contraceptivos Multifásicos, constituídos igualmente por estrogénios e progestativos. No entanto as suas concentrações variam ao longo do ciclo, sendo o seu principal objectivo diminuir as doses administradas e as flutuações hormonais ao longo do ciclo. Estes dividem-se em formas bifásicas e trifásicas: enquanto que nas pílulas bifásicas as doses da combinação estroprogestativa estão divididas em duas doses, com concentrações crescentes, as pílulas trifásicas fornecem

uma dose contínua do agente estrogénico combinada com doses crescentes de progestativo, divididas em três fases ao longo do ciclo.

Estes novos tipos de contraceptivos vão de encontro aos critérios de um contraceptivo oral ideal: inibem a ovulação, promovem um bloqueio hipofisário moderado, uma proliferação endometrial satisfatória e alterações no muco cervical, tornando-o hostil à passagem dos espermatozóides. Para além destas características, que já existiam nos contraceptivos anteriores, as novas formas bifásicas promovem um aumento das doses de esteróides durante o ciclo, reduzindo a incidência de "spotting" e, também, de amenorreia associada ao uso de baixas doses de contraceptivos combinados monofásicos. Já nas formas trifásicas, o aumento da dose a meio do ciclo permite bloquear eventuais picos de LH inibindo, desta forma, a ovulação. Deste modo, esta última formulação possibilita a administração de doses muito baixas no início do ciclo, com aumento progressivo na 2<sup>a</sup> e, posteriormente, na 3<sup>a</sup> semanas (Cohen, 1985).

Segundo Gaspard e Dubois, as novas pílulas trifásicas continham a menor quantidade de esteróides das pílulas até então desenvolvidas (Gaspard e Dubois, 1982). O aumento gradual da concentração do progestativo a partir de 50µg (dias 1-6), para 75µg (dias 7-11) e finalmente 125µg (dias 12-21), associado a concentrações de etinilestradiol de 30µg (dias 1-6), 40µg (dias 7-11) e novamente 30µg (dias 12-21), reflecte o ciclo natural de secreção de esteróides pelo organismo, permitindo assim um melhor controlo do ciclo.

Vários estudos foram feitos a este tipo de contraceptivos e todos eles revelaram um bloqueio na secreção hipofisária das hormonas FSH e de LH, resultando numa ausência da maturação folicular e da ovulação. Simultaneamente, mesmo com pequenas doses de progestativos, o muco cervical torna-se inóspito à capacitação e passagem dos espermatozóides.

No que respeita às alterações metabólicas e risco vascular, tanto Cohen como Gaspard e Dubois mostram vários estudos que indicam que as fórmulas trifásicas provocam menos efeitos na alteração da tolerância à glicose do que as restantes fórmulas contraceptivas (clássica, baixa dosagem e bifásica), facto importante dado que as alterações do metabolismo dos hidratos de carbono podem favorecer o desenvolvimento de acidentes vasculares. Quanto ao metabolismo lipídico estes contraceptivos, ao terem um ligeiro domínio estrogénico, permitem a manutenção de níveis favoráveis de colesterol HDL, com maior protecção cardiovascular. Este tipo de pílula causa um aumento mínimo da acção do sistema renina-angiotensina em comparação com outras formulações com maior quantidade de estrogénios, não sendo observada uma elevação significativa da pressão arterial nas utilizadoras deste contraceptivo. Pelo contrário, embora o domínio estrogénico provoque uma melhoria do acne, podem desenvolver-se problemas a nível mamário, assim como retenção hídrica, dismenorreia e síndrome pré-menstrual com irritabilidade, nervosismo e cefaleias.

Relativamente às formas bifásicas, Cohen mostra que a sua eficácia é excelente, com um índice de Pearl de 0.0 a 1.0/100 mulheres/ano, embora o índice das formas trifásicas seja ainda menor ( inferior a 0.2/100 mulheres/ano). A pílula bifásica, ao reduzir a dose de estrogénios, provoca também uma redução das alterações da hemostase e da hipertrigliceridémia, assim como uma redução dos efeitos diabetogénicos.

Sabemos actualmente que a superioridade destes esquemas multifásicos assenta sobretudo em argumentos teóricos. Relativamente às pílulas estroprogestativas que surgiram nos últimos tempos, as fórmulas trifásicas não trazem grandes vantagens práticas. Apesar de mimetizarem o ciclo menstrual natural, estas provocam maiores flutuações hormonais séricas, nomeadamente provocando picos de estrogénios a meio

do ciclo, que torna a mulher mais susceptível a desenvolver efeitos secundários. Por esta razão, neste momento este tipo de contracepção já não é muito utilizada, tendo contudo indicação em situações mais específicas, como em casos de mulheres que mantêm "spotting" durante o ciclo com o uso de várias formas estroprogestativas, ou após uma gravidez, no sentido de reajustar as concentrações séricas dos esteróides. Uma outra indicação consiste na sua prescrição após manobras cirúrgicas intra-uterinas, como a curetagem, de modo a evitar possíveis complicações, tais como as sinéquias.

Por esta razão, este tipo de contracepção tem tendência a diminuir com o tempo, podendo no futuro ser mesmo erradicada.

## **2.6. Pílulas Monofásicas**

As pílulas monofásicas são formas de contracepção oral estroprogestativa que proporcionam a administração simultânea de doses constantes de estrogénios e progestativos durante um período de 21 ou 24 dias, seguindo-se um intervalo de pausa de 7 ou 4 dias, respectivamente, no qual ocorre a hemorragia de privação. Estas formulações combinadas existem já desde o início do desenvolvimento deste método de contracepção hormonal, tendo sido inicialmente constituídas por concentrações hormonais elevadas.

Desde os anos 70 até à actualidade, assistimos a uma diminuição gradual da dosagem dos estroprogestativos, tendo esta sido escalonada ao longo das várias décadas. Deste modo, nos anos 70 dominaram os estroprogestativos com 50µg de etinilestradiol, contendo progestativos de primeira ou segunda geração. O padrão dos anos 80 foi marcado por estroprogestativos com 30 a 40µg de etinilestradiol; estes tinham uma grande variedade de progestativos: primeira, segunda ou terceira geração. Foi neste período que se desenvolveram as formas multifásicas - estroprogestativos bifásicos e

trifásicos - sendo estes últimos os contraceptivos cuja dose cumulativa de esteróides é a mais fraca. Depois dos anos 90, surgiram os estroprogestativos de 15 e 20µg de etinilestradiol, todos eles monofásicos.

A diminuição das doses estrogénicas desde os anos 70 até à actualidade permitiu, assim, uma diminuição da incidência das complicações relacionadas com a contracepção oral. Hoje em dia existem estroprogestativos de baixa dosagem, com menos de 50µg de etinilestradiol, e de muito baixa dosagem, contendo 20 a 25µg de etinilestradiol. Por outro lado, o desenvolvimento dos progestativos de primeira para segunda e terceira gerações veio tornar estes agentes mais selectivos, diminuindo o seu efeito androgénico e consequentemente, os efeitos secundários a eles associados, incluindo a diminuição do colesterol HDL, o aumento do colesterol LDL e a intolerância à glicose. A sua acção mais selectiva e o efeito antigonadotrófico proporcionaram uma diminuição tanto dos progestativos como dos estrogénios, sem diminuir a eficácia contraceptiva do método.

No que respeita à patologia mamária, esta forma contraceptiva mostrou ter um efeito protector na doença benigna da mama, nomeadamente nos casos de fibroadenoma e de doença quística (Vessey et al., 1972). De facto, as lesões benignas sofrem alterações comportamentais durante um ciclo menstrual normal, de acordo com as oscilações hormonais; o uso da contracepção hormonal, ao suprimir estas flutuações durante o ciclo, vai inibir também o desenvolvimento destas lesões, tendo por isso um efeito protector.

Mais recentemente, surgiu um novo progestativo sintético - drospirenona. Este é um análogo da espironolactona com propriedades bioquímicas e farmacológicas similares às da progesterona endógena. Tem também uma actividade antiminerlocorticóide e antiandrogénica associadas à sua potente actividade



progestativa. A sua acção antimineralocorticóide neutraliza o efeito dos estrogénios, os quais estimulam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, reduzindo assim a retenção hidro-salina provocada pelo etinilestradiol. Adicionalmente, bloqueia a ligação da testosterona aos receptores androgénicos, induzindo a supressão dos distúrbios androgenio-dependentes, como o acne, seborreia ou hirsutismo. Devido a estas características, a drospirenona tem o potencial de diminuir o peso corporal, a pressão arterial e os níveis séricos de colesterol LDL, aumentando os de colesterol HDL. Quando combinada com o etinilestradiol, promove efeitos positivos no peso e na ficha lipídica (Krattenmacher, 2000).

Baseada nestes dados, a indústria farmacêutica desenvolveu novas formas de contraceção oral combinada, desta vez com etinilestradiol e drospirenona. Para além da sua eficácia contraceptiva similar às formas estroprogestativas previamente existentes, esta nova combinação mostrou ter mais benefícios relativamente às outras formas combinadas (Endrikat et al., 2009), (Huber et al., 2000). Esta combinação diminui as hemorragias e "spotting" intermenstruais, a percentagem de amenorria, assim como outros sintomas associados ao síndrome pré-menstrual, nomeadamente a dismenorria e a retenção hídrica (tensão mamária, edema dos membros inferiores, distensão abdominal).

É importante salientar que, para além do seu efeito anticoncepcional, a utilização de alguns contraceptivos orais tem também grande influência em casos de hiperandrogenismo, como no acne, hirsutismo ou seborreia. Por um lado, os estrogénios têm um efeito antigonadotrófico marcado, mecanismo através do qual inibem a actividade ovárica, diminuindo, conseqüentemente, os androgénios circulantes. A sua acção antiandrogénica também é conseguida pelo aumento da síntese de SHBG (*Sex Hormone Binding Globuline*), com diminuição da fracção livre de testosterona, fracção

que actua a nível periférico. Por outro lado, os progestativos de 3ª geração têm uma acção antigonadotrófica quando utilizados em doses baixas, permitindo minimizar este efeito androgénico. Finalmente, o acetato de ciproterona actua como um agente antiandrogénico directo, pois promove uma inibição competitiva da ligação da dihidrotestosterona ao receptor dos androgénios, ao nível das células alvo (Serfaty, 2005).

Perante estas características antiandrogénicas, há estroprogestativos que são utilizados não só para evitar uma gravidez indesejada, mas também para tratar manifestações de hiperandrogenismo. De entre as várias formulações destaca-se uma pílula monofásica composta por 2mg de acetato de ciproterona e 35µg de etinilestradiol (Diane35®). Esta é bastante utilizada na área de Dermatologia, para situações de acne, em especial nas suas formas mais acentuadas e nas que se acompanham de seborreia e, ainda, em formas ligeiras de hirsutismo.

Mais recentemente, estudos comparativos demonstraram que as combinações orais estroprogestativas com drospirenona têm uma eficácia idêntica às preparações com acetato de ciproterona no tratamento do acne leve a moderado, podendo esta nova formulação ser também receitada a mulheres com distúrbios androgénico-dependentes que desejam fazer contracepção hormonal (van Vloten et al., 2002).

Uma pequena palavra ainda para uma nova formulação contraceptiva estroprogestativa que brevemente irá ficar disponível em toda a Europa. Trata-se de uma combinação de valerato de estradiol com dienogeste, de administração oral segundo um esquema de doses dinâmico. Estamos perante dois novos esteróides: o valerato de estradiol e o dienogeste. O primeiro é um éster do 17-β estradiol que, após a sua administração oral, é rápida e completamente absorvido e hidrolisado em estradiol, o estrogénio naturalmente secretado pelos ovários. Já o dienogeste é um progestativo derivado da 19-nortestosterona que tem uma acção progestagénica endometrial

marcada, associada a características típicas dos progestativos como a actividade antiandrogénica e a inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

A eficácia desta combinação é conseguida através da administração de um regime decrescente de estrogénios e crescente de progestativos durante 26 dias de tratamento activo, seguido de 2 dias de placebo (Palacios et al., 2009).

Esta nova fórmula, para além de proporcionar uma contracepção eficaz e um bom controlo do ciclo, possui também uma boa tolerabilidade, estando associada a um elevado nível de satisfação e baixa taxa de suspensão do método (Palacios et al., 2009), (Ahrendt et al., 2009).

## **2.7. Contracepção de Emergência**

A contracepção de emergência, também designada de contracepção pós-coital ou do "dia seguinte" é um método de prevenção da gravidez após uma relação sexual desprotegida. O termo "contracepção de emergência" é preferível, porque evita transmitir a ideia errada de que o tratamento deve ser feito na manhã após a relação sexual; além disso, realça que este tratamento não é destinado a uma utilização como método permanente de contracepção. Assim, embora todas as mulheres sexualmente activas devam estar informadas da sua existência, esta deve ser utilizada apenas em último recurso, como em casos de violação, rompimento do preservativo, esquecimento da toma da pílula, entre outros.

Este tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível após a relação desprotegida, dado que a sua eficácia diminui à medida que aumenta o intervalo entre a relação sexual e a sua administração. O ideal será iniciar este tratamento dentro de 72 horas, embora a sua eficácia se mantenha durante um período de aproximadamente 120 horas.

Esta forma de contracepção já existe desde os anos 60, altura em que foram estudadas e utilizadas doses elevadas de estrogénios como contraceptivos de emergência. Nessa altura, eram prescritos tanto combinações de estrogénios, como etinilestradiol ou, ainda, o dietilestilbestrol. Estes regimes foram substituídos mais tarde por novas combinações estroprogestativas, principalmente devido aos efeitos gastrointestinais (náuseas e vómitos) causados pelos estrogénios, para além de se ter verificado também que o uso do dietilestilbestrol estava associado ao desenvolvimento de tumores da vagina nas filhas de mulheres que o tinham tomado durante a gravidez, em casos de ameaça de aborto (Ellertson, 1996). O novo método, também designado de "método de Yuzpe", foi inicialmente estudado por Albert Yuzpe e seus colaboradores, os quais concluíram que a administração de uma combinação estroprogestativa em doses elevadas induzia alterações endometriais incompatíveis com a implantação. Estudos feitos com a combinação de 200µg de etinilestradiol e 2mg de dl-norgestrel mostraram a eficácia deste método, tendo como principais efeitos secundários as náuseas e vómitos, associados ao agente estrogénico (Yuzpe et al., 1982). Actualmente este tipo de contraceptivo de emergência ainda está no mercado, constituído por 4 comprimidos, 2 de etinilestradiol (0.05mg) e 2 de levonorgestrel (0.25mg), devendo ser tomados 2 de cada vez, com intervalo de 12 horas.

Mais recentemente, nos anos 90, surgiu uma nova forma de contracepção de emergência, esta contendo apenas levonorgestrel - duas doses de levonorgestrel 0.75mg tomadas com um intervalo de 12 horas. Quando comparados com a forma combinada, vários estudos mostraram a superioridade do novo progestativo isolado. Um dos estudos, realizado em Hong Kong, comparou um grupo de mulheres que usaram o método de Yuzpe com um outro grupo que usou o levonorgestrel, num total de 834 mulheres (Ho e Kwan, 1993). Os resultados mostraram uma eficácia idêntica de ambos

os métodos, embora o levonorgestrel tenha mostrado menor percentagem de efeitos colaterais. Um outro estudo comparativo feito posteriormente, envolvendo 1998 mulheres, evidenciou uma maior eficácia do levonorgestrel em detrimento do método Yuzpe: o levonorgestrel preveniu 85% das gravidezes esperadas, enquanto a forma combinada apenas preveniu 58%; neste estudo verificou-se, igualmente, menor incidência de efeitos secundários com o progestativo isolado (Lee et al., 1999).

Estes dois tipos de contraceção de emergência estão actualmente disponíveis, embora o progestativo simples esteja associado a uma menor quantidade de efeitos adversos, uma vez que é o estrogénio o principal responsável pelo seu aparecimento.

### **3. OUTRAS FORMAS DE CONTRACEPÇÃO HORMONAL**

No final dos anos 90 verificou-se um interesse aumentado no desenvolvimento da contraceção, devido ao uso vulgarizado e institucionalizado a nível mundial de métodos contraceptivos; estima-se que este aumento do consumo se mantenha e, nesta perspectiva, em 2025, aproximadamente 2,5 biliões de mulheres possa requerer uma ou outra forma de contraceção (Johansson, 2004).

Numa tentativa de tornar a contraceção um método cada vez mais seguro, eficaz e bem tolerado, têm-se desenvolvido recentemente novas formas de contraceptivos, incluindo alternativas aos métodos orais. Nestas incluem-se quer formas desenvolvidas a partir de contraceptivos já existentes anteriormente, quer formulações totalmente novas.

### 3.1. Contraceptivos Injectáveis

A possibilidade de utilização de progestativos, isolados ou associados a estrogénios, em formas injectáveis de longa duração com efeito contraceptivo começou a ser explorada logo após o aparecimento da contracepção oral. O facto de haver uma forma injectável com administração mensal ou até mais espaçada no tempo poderia proporcionar à mulher uma boa alternativa à terapêutica contraceptiva oral diária. Vários estudos foram feitos no sentido de desenvolver uma formulação contraceptiva deste tipo. Em 1968 foi apresentado um estudo sobre a utilização de uma injeção intramuscular de 150mg acetato de medroxiprogesterona, administrada a cada três meses, sem estrogénio complementar. Este estudo foi feito em 150 mulheres durante dois anos consecutivos e os resultados obtidos sugeriam que, a longo prazo, esta seria uma formulação extremamente eficaz, não se observando nenhuma gravidez durante o período de estudo. Como principal desvantagem deste método estava o fraco controlo da hemorragia menstrual, que se apresentou muito irregular, e a total impossibilidade de reverter o efeito durante o período de eficácia, mesmo que surgissem efeitos secundários graves (Tyler, 1967).

A investigação deste método manteve-se durante a década de 70. Múltiplos estudos foram desenvolvidos, com investigações de diferentes compostos, nomeadamente o acetofenido de hidroxiprogesterona (150mg) com enantato de estradiol (10mg) de administração mensal e o acetato de medroxiprogesterona (150mg) trimestral (Swyer, 1973). Estas formulações provaram ser eficazes na prevenção da gravidez, embora em todas elas se tenha observado como principal problema um padrão de hemorragia imprevisível.

Scommegna e os seus colaboradores avaliaram o uso de uma injeção de 50mg de medroxiprogesterona com 10mg de ciclopentilpropionato de estradiol, num grupo de

90 mulheres múltíparas que tinham abandonado a contracepção oral devido a efeitos secundários (Scommegna et al., 1970). A administração foi feita a cada 5 semanas, independentemente do padrão de hemorragia. Esta injeção mostrou ser segura e eficaz, apesar de ter apresentado efeitos semelhantes aos dos estudos referidos anteriormente. Já Karim e El Mahgoub, na tentativa de melhorar o controlo do ciclo, avaliaram a acção do enantato de noretisterona com undecanoato de estradiol em dois esquemas posológicos diferentes (50mg + 5mg e 70mg + 10mg, respectivamente), consistindo numa injeção mensal no 4º dia do ciclo menstrual. Os resultados foram animadores, evidenciando não só um melhor controlo do ciclo menstrual, como também melhores resultados clínicos com estas doses mais baixas (Karim e el-Mahgoub, 1971).

Esta forma de contracepção tornou-se uma alternativa eficaz à contracepção oral, sendo ainda hoje utilizada. Actualmente há formas injectáveis tanto progestativas como combinadas. Nos anos 90 foi aprovada uma nova forma injectável progestativa, forma *depot* de acetato de medroxiprogesterona com 150mg de microcristais, com administração a cada 3 meses por via intramuscular. Este progestativo atinge níveis séricos elevados pelo que, para além de provocar um espessamento do muco cervical e alterar o desenvolvimento natural do endométrio, bloqueia o pico de LH responsável pela ovulação, inibindo-a. Tal como as formas injectáveis anteriores, também esta provoca alterações do padrão menstrual, que diminuem com o seu uso prolongado. Por outro lado, estudos revelaram que após 5 anos de utilização deste método, cerca de 80% das mulheres ficavam amenorreicas (Cromer et al., 1994). Em algumas pacientes também podem estar presentes outros efeitos, como a tensão mamária e o aumento de peso. Mais recentemente, em 2004, a FDA aprovou uma formulação semelhante à anterior mas em forma de injeção subcutânea. Em comparação com a descrita anteriormente, esta contém 104mg de acetato de medroxiprogesterona. Em ensaios

feitos antes da sua aprovação, a fórmula subcutânea mostrou ser mais eficaz e melhor tolerada, para além de ser menos dolorosa do que a forma intramuscular, e ter maior potencial para ser auto-administrada, ajudando a uma maior aprovação do método (Reape, 2005).

É importante salientar que o uso prolongado deste progestativo pode levar a uma diminuição da densidade mineral óssea, a qual poderá não ser totalmente reversível, pelo que é preciso ter este facto em conta aquando da prescrição deste método contraceptivo. Este impacto negativo sobre o osso está relacionado com a acção progestativa nos níveis estrogénicos - este progestativo diminui fortemente a produção de estrogénios pelo ovário, levando conseqüentemente a um efeito deletério ao nível do osso. Em algumas mulheres poderá haver um atraso no regresso a um estado fértil.

No ano 2000, uma outra forma de contracepção injectável intramuscular teve aprovação da FDA, desta vez uma combinação estroprogestativa. Consiste numa injeção mensal de 25mg de acetato de medroxiprogesterona com 5mg de cipionato de estradiol. Este método combina a eficácia contraceptiva dos métodos esteróides de longa duração com o controlo do ciclo, o retorno à fertilidade e o perfil de efeitos secundários típico dos contraceptivos orais de baixa dosagem (Shulman, 2000). Num estudo comparativo com uma forma contraceptiva oral trifásica de baixa dosagem, embora a eficácia contraceptiva se tenha mostrado semelhante, as mulheres a usar a formulação injectável mostraram maior percentagem de irregularidades menstruais ao fim de um ano de tratamento (Kaunitz et al., 1999). O ganho ponderal foi o efeito que levou a uma maior taxa de abandono deste método (5.7% em comparação com 0.9% na forma trifásica); as mulheres aumentaram em média 1.8kg durante o primeiro ano e 0.9kg no decurso do segundo ano.



Este método era usado em várias instituições, principalmente psiquiátricas, permitindo um controlo mais eficaz da fertilidade nas doentes internadas. Contudo, como as restantes formas de contracepção estroprogestativa, também esta tinha efeitos adversos possíveis e, ao ser administrada apenas uma vez por mês, no caso destes efeitos surgirem não eram passíveis de reversão, já que a sua libertação era mantida durante todo o mês. Foi por este motivo que esta forma injectável combinada foi retirada do mercado.

### **3.2. Implante Subcutâneo**

Na sequência do mesmo tipo de acção contraceptiva dos progestativos injectáveis surgiu uma nova forma de contracepção hormonal - os implantes subcutâneos -, os quais já estavam em estudo desde os anos 70 (Coutinho et al., 1970). Estes sistemas, tal como os referidos anteriormente, promovem uma acção longa, reversível e eficaz, com libertação lenta e prolongada de baixas doses de progestativos. O seu efeito contraceptivo é obtido sobretudo através da inibição da ovulação, pela inexistência do pico de LH e por alterações do muco cervical, o qual se torna inóspito à passagem dos espermatozóides.

Existem dois tipos principais de implantes subcutâneos, com levonorgestrel ou com etonogestrel (metabolito biologicamente activo do desogestrel). O primeiro implante a ser desenvolvido foi o Norplant<sup>®</sup>, constituído por seis pequenas cápsulas de silicone, implantadas no braço, contendo levonorgestrel. Este sistema foi aprovado pela FDA em 1990, com eficácia contraceptiva por um período de 5 anos (Makarainen et al., 1998). Mais tarde apareceu uma formulação melhorada do Norplant<sup>®</sup>, o Norplant II ou Jadelle<sup>®</sup>, composto por dois pequenos bastões de silicone, cada um com 75mg de

levonorgestrel numa matriz de polímero. Este foi aprovado em 1996, com eficácia comprovada num intervalo entre 3 e 5 anos.

Recentemente foi desenvolvido um novo sistema, este com etonogestrel (Implanon<sup>®</sup>), o mais estudado e utilizado actualmente. Este implante apresenta-se sob a forma de um bastonete cilíndrico, flexível, não biodegradável, com 40mm de comprimento e 2mm de diâmetro, com um núcleo que contém 68mg de etonogestrel envolvido por uma membrana de etileno de acetato de vinil, um copolímero inerte (Serfaty, 2005). Este último sistema foi desenvolvido com o objectivo de melhorar este tipo de contracepção, tornando-a mais eficaz e com maior facilidade de inserção e remoção, relativamente aos implantes anteriores. Um estudo comparativo entre o Implanon<sup>®</sup> e o Norplant<sup>®</sup> mostrou que, embora a eficácia contraceptiva fosse similar entre os dois, o Implanon<sup>®</sup> provocava menos irregularidades menstruais e maior taxa de amenorreia, sendo estes padrões mais aceitáveis do que os do Norplant<sup>®</sup>. Neste estudo verificou-se ainda que a introdução e a remoção do novo implante era mais rápida e fácil relativamente ao implante inicial (Zheng et al., 1999). Por outro lado, vários estudos evidenciaram maior eficácia do Implanon<sup>®</sup>, pois este provoca uma supressão total da ovulação, enquanto que os implantes com levonorgestrel permitem a ovulação em cerca de metade dos ciclos (Drey e Darney, 2002).



**Fig. 6:** Imagem do implante subcutâneo Implanon<sup>®</sup> ([www.implanon-usa.com](http://www.implanon-usa.com)).

Actualmente, o único sistema que se encontra no mercado é o implante com etonogestrel o qual, embora com melhor eficácia contraceptiva, ainda mantém um padrão característico de irregularidades menstruais. Num estudo efectuado para avaliação do padrão menstrual, onde foram revistos 11 ensaios clínicos, demonstrou-se a associação deste método a vários tipos de irregularidades, incluindo amenorreia e hemorragias raras, frequentes e/ou extensas (Mansour et al., 2008). Também se concluiu que o padrão hemorrágico observado nos primeiros três meses tende a predizer o padrão que se manterá no futuro, nos casos de manutenção deste método. Deste modo, sempre que a mulher queira aplicar o implante como método anticoncepcional, o médico deverá informá-la acerca dos possíveis efeitos deste tipo de contracepção, evitando assim a sua suspensão.

Segundo Reape, o implante subcutâneo poderá ser mais atraente para as mulheres jovens que procuram uma contracepção eficaz a longo-prazo e reversível, assim como para aquelas com contra-indicações ao uso de estrogénios (Reape, 2005).

### **3.3. Dispositivo Intra-Uterino (DIU) com Progestativo**

Esta forma de contracepção começou a ser desenvolvida nos anos 70. Nessa altura apenas existiam os dispositivos intra-uterinos com cobre, sem qualquer tipo de difusão hormonal, que ainda hoje são largamente utilizados.

Ao longo dos anos houve o desenvolvimento de vários métodos intra-uterinos, com a introdução de progesterona e de progestativos no dispositivo. Estes novos sistemas com libertação hormonal contínua trouxeram vantagens distintas relativamente aos tradicionais DIUs com cobre, uma vez que estes últimos, embora promovam uma contracepção eficaz durante um período de aproximadamente 5 anos, não são recomendados em mulheres com menorragias ou anemia, já que podem provocar hemorragias exuberantes estando, também, associados a uma elevada incidência de doença inflamatória pélvica. Pelo contrário, os dispositivos com progestativos promovem uma libertação hormonal local que resulta numa atrofia endometrial gradual, provocando simultaneamente um aumento da viscosidade do muco cervical, o que torna o ambiente hostil à passagem dos espermatozóides (Drey e Darney, 2002).

No ano 2000 foi aprovado um novo dispositivo intra-uterino com levonorgestrel (Mirena®), que consiste num pequeno dispositivo de plástico em forma de T, que contém um reservatório com 52mg de levonorgestrel; este reservatório é coberto por uma membrana de silicone que regula a libertação intra-uterina do progestativo a uma taxa de 20µg diários. O dispositivo é inserido no útero e, uma vez colocado correctamente, promove uma contracepção eficaz durante 5 anos (Serfaty, 2005), (Johansson, 2004).

Investigações feitas acerca deste novo método contraceptivo hormonal mostraram que durante o primeiro ano de tratamento, a mulher pode ter ciclos ovulatórios e um padrão hemorrágico que poderá ser anormal, principalmente nos

primeiros 3 a 6 meses, com um aumento do número de dias com hemorragia e episódios de "spotting". Contudo, ao longo do tempo, embora ocorra ovulação na maioria dos ciclos, muitas mulheres desenvolvem amenorreia ou têm apenas uma hemorragia ligeira durante um ou dois dias por mês, o que reflecte a atrofia endometrial provocada pela acção local do levonorgestrel (Drey e Darney, 2002).

Relativamente ao desenvolvimento de infecções pélvicas muitas vezes associadas à contracepção intra-uterina, estudos mostram que há uma diminuição significativa da incidência de doença inflamatória pélvica nas mulheres a fazer contracepção com DIU com progestativo, em relação ao DIU com cobre (Toivonen et al., 1991).



**Fig. 7:** Imagem do dispositivo Mirena® ([www.birthcontrolbuzz.com](http://www.birthcontrolbuzz.com)).

O DIU com levonorgestrel é uma forma de contracepção totalmente reversível e eficaz que oferece outros benefícios não contraceptivos importantes, estando recomendado o seu uso em casos de anemia ferropénica, menorragia de causa conhecida, particularmente decorrente de adenomiose, dismenorreia ou hiperplasia endometrial (Luukkainen, 2000).

### 3.4. Estroprogestativo Transdérmico

Os sistemas de libertação transdérmica têm sido desenvolvidos com sucesso para uma grande variedade de fármacos, estando os primeiros transdérmicos disponíveis ao público desde os anos 80. Há vários princípios activos usados no dia a dia neste tipo de sistemas, incluindo a clonidina, estradiol, estradiol/acetato de noretisterona, fentanil, nicotina, nitroglicerina, escopolamina e testosterona (Dittrich et al., 2002).

Em 2001, a FDA aprovou uma nova forma de contracepção hormonal combinada, que se tornou disponível no mercado a partir de 2002 - um sistema contraceptivo transdérmico (Ortho-Evra<sup>®</sup>). Trata-se de um penso pequeno, quadrangular (20cm<sup>2</sup>) constituído por três camadas: uma externa de protecção, uma camada adesiva com o princípio activo e um revestimento transparente que deve ser removido antes da sua aplicação. Este sistema contém uma combinação de etinilestradiol e norelgestromin (metabolito activo do norgestimato), com uma libertação diária de 20µg e 150µg, respectivamente. A sua aplicação é semanal durante três semanas consecutivas, seguidas de uma semana de pausa, durante a qual ocorrerá a hemorragia de privação. Pode ser aplicado no abdómen, nádegas, parte superior do tronco (com excepção da região mamária) ou na parte externa do braço.

Várias investigações foram feitas no sentido de determinar a eficácia e segurança deste novo método contraceptivo e concluir o grau de satisfação da mulher aquando da sua utilização, em relação aos contraceptivos orais. Um estudo comparativo entre o sistema transdérmico e uma combinação estroprogestativa oral incluindo 150 mulheres, evidenciou que o novo sistema confere uma supressão eficaz da ovulação e um bom controlo do ciclo, estando também associado a uma maior compliance relativamente à combinação oral, a qual poderá estar relacionada, pelo menos em parte, com o facto do esquema de administração ser semanal e não diário, diminuindo assim o risco de

esquecimento e, conseqüentemente, o risco de uma gravidez indesejada (Dittrich et al., 2002). Um outro estudo comparativo concluiu que, comparando 812 mulheres a usar o sistema transdérmico com 605 mulheres a usar as formas orais, o Índice de Pearl do primeiro grupo foi inferior ao do segundo grupo (1.24 e 2.18, respectivamente), assim como a compliance se mostrou significativamente maior nas utilizadoras dos transdérmicos (88.2% *versus* 77.7%) (Audet et al., 2001).

No que respeita aos efeitos secundários associados a este sistema de contracepção, este último estudo provou um aumento da incidência de reacções no local de aplicação do penso, tensão mamária e dismenorreia, com uma maior percentagem nos primeiros ciclos.



**Fig. 8:** Imagem do transdérmico Ortho-Evra<sup>®</sup> ([www.orthoevra.com](http://www.orthoevra.com)).

Tendo em consideração que este é um sistema de aplicação local na pele, é importante salientar a possibilidade de possíveis interferências com a sua aplicação e a conseqüente diminuição do efeito contraceptivo. Vários estudos concluíram que os níveis hormonais se mantêm estáveis a um nível terapêutico, e a capacidade adesiva do sistema transdérmico se mantém eficaz durante toda a semana de uso, independente de factores externos como o calor, humidade, exercício ou imersão em água fria (Abrams

et al., 2002). De salientar a manutenção da eficácia contraceptiva do sistema transdérmico mesmo aquando da sua manutenção por um período até 10 dias, aspecto bastante importante no caso da mulher se esquecer de mudar o penso no dia certo.

Podemos assim concluir que, de um modo geral, este novo sistema transdérmico trouxe vantagens relativamente à contracepção oral, permitindo uma eficácia e segurança semelhantes, mas com maior satisfação por parte da mulher, uma vez que é de fácil aplicação, é controlado pela própria utilizadora e não requer uma administração diária.

### **3.5. Anel Vaginal**

O estudo dos anéis vaginais como possíveis libertadores de esteróides contraceptivos teve início logo na década de 60, embora os estudos no sentido de desenvolver este método tenham sido abandonados na altura. Recentemente, com o desenvolvimento de novas formas de contracepção hormonal, as investigações sobre este método foram "reavivadas". Uma nova forma de contracepção foi assim aprovada pela FDA em 2001. Trata-se de um anel de aplicação vaginal (NuvaRing<sup>®</sup>) que contém uma combinação de etonogestrel e etinilestradiol. O anel é flexível, macio, transparente e inodoro, com 54mm de diâmetro, que retém 11.7mg de etonogestrel e 2.7mg de etinilestradiol, com uma libertação média de 120µg e 15µg diárias, respectivamente, durante um período contínuo de 3 semanas. Após este intervalo, o anel deve ser retirado, permitindo uma hemorragia de privação, e colocado novo anel uma semana depois.

A sua eficácia e segurança foram largamente testadas. Num estudo de 2001, cujo objectivo era avaliar os efeitos deste método na função ovárica, utilizou 60 mulheres saudáveis com idades entre os 18 e os 35 anos (Mulders e Dieben, 2001). Estas, após



um ciclo de pré-tratamento com contraceptivos orais, foram divididas aleatoriamente por dois grupos: um deles iniciou o tratamento com um estroprogestativo oral de desogestrel (150µg) e etinilestradiol (30µg), seguido de um período com o anel, enquanto outras fizeram o tratamento inverso. Cada utilizadora foi informada para manter o anel permanentemente por um período de 5 semanas (3 semanas do regime de utilização normal mais 2 adicionais). Os resultados mostraram que esta forma contraceptiva promove uma inibição completa da ovulação durante o tempo normal de 3 semanas, mantendo a sua eficácia por mais duas semanas, característica importante para o caso da mulher se esquecer de retirar o anel no dia correcto. A supressão da função ovárica foi evidenciada, sendo idêntica à observada com os contraceptivos orais.

Outros estudos foram efectuados no sentido de comparar tanto a eficácia como a tolerância deste método, relativamente aos métodos orais comuns. Bjarnadottir e os seus colaboradores concluíram que o controlo do ciclo com esta forma contraceptiva era excelente e substancialmente melhor do que os estroprogestativos orais (Bjarnadottir et al., 2002). A incidência de hemorragias irregulares foi reduzida, facto notável uma vez que a dose de etinilestradiol libertada diariamente pelo anel é muito baixa (15µg). Pelo contrário, o uso das formas orais com a mesma dose de estrogénios mostrou uma incidência de 29% de hemorragias irregulares nos primeiros 6 meses de terapêutica. Acredita-se que este controlo do ciclo esteja associado à libertação hormonal contínua, a qual evita as flutuações diárias das hormonas séricas. Relativamente à tolerabilidade, esta mostrou ser boa em ambos os tipos de contracepção. As principais diferenças entre eles foram uma maior incidência de desconforto vaginal, vaginite e outros efeitos associados ao dispositivo, no grupo de mulheres a usar o NuvaRing®. Estes achados vão de encontro aos de um outro estudo multicêntrico, não comparativo, que envolveu 1145 mulheres e 12.109 ciclos com uso do anel vaginal (Roumen et al., 2001). Neste,

aproximadamente de 4% das mulheres suspenderam o tratamento, sendo as causas mais frequentes o desconforto vaginal, sensação de corpo estranho, interferência com o coito, expulsão do anel; os principais efeitos adversos associados ao anel foram as cefaleias (6.6%), leucorreia (5.3%) e vaginite (5.0%).



**Fig. 9:** Imagem do anel vaginal NuvaRing® (Adaptado de [www.nuvaring.com](http://www.nuvaring.com)).

Perante todos estes estudos podemos concluir que esta é uma forma de contraceção que traz muitas vantagens para a mulher, relativamente às outras até aqui existentes: a absorção pelo epitélio vaginal é rápida e eficaz, evitando o efeito de primeira passagem hepática; o anel é inserido pela própria utilizadora, com fácil aplicação e remoção; não é necessária uma toma diária, evitando possíveis esquecimentos; promove uma libertação hormonal continuada, mantendo assim os níveis séricos hormonais constantes.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aparecimento e desenvolvimento da contraceção hormonal foi uma mais valia para a emancipação da mulher, tanto a nível familiar, psicológico, sexual, como social e profissional, tendo adquirido proporções inimagináveis nos anos 60 no que respeita ao papel da mulher na sociedade, com repercussões múltiplas a todos os níveis, de tal forma que iniciou e integrou a "revolução sexual" dos anos 60 nos EUA. Embora a sua utilização tenha provocado, inicialmente, algumas controvérsias em várias áreas da sociedade, nomeadamente na religião, economia, na área legislativa, o certo é que a sua taxa de utilização foi aumentando continuamente ao longo destes 50 anos. Diversos factores contribuíram para este aumento, no entanto a diminuição das dosagens estroprogestativas e o aparecimento de novas formas de contraceção hormonal não orais foram os principais responsáveis pela crescente aceitação deste tipo de contraceção.

É importante lembrar que este tipo de contraceção não tem apenas um efeito anticoncepcional. Existe um grande número de benefícios não contraceptivos que lhe são inerentes e que muitas mulheres ainda desconhecem, como a protecção contra a dismenorreia e menorragia, as irregularidades do ciclo menstrual, a anemia ferripriva, a gravidez ectópica, a doença inflamatória pélvica, os quistos do ovário, a doença benigna da mama, os tumores endometriais e do ovário. Ao dar a conhecer à mulher todos estes importantes benefícios para a saúde, podemos melhorar a adesão ao tratamento e a diminuição do número de gravidezes indesejadas.

Toda esta multiplicidade de métodos contraceptivos hormonais, orais e não orais, veio conceder uma maior liberdade à mulher, possibilitando a escolha de acordo com o seu perfil físico e psicológico, o que leva a um aumento da satisfação, da eficácia

e diminuição dos efeitos adversos. Cada mulher tem assim o direito de avaliar, juntamente com o parceiro e o médico, e decidir o método mais adequado para o seu estilo de vida. Nesta escolha, o médico deve informar sobre as vantagens e inconvenientes, riscos e benefícios, contra-indicar quando é necessário, embora a escolha final seja sempre da responsabilidade da mulher. Não nos podemos esquecer de que este tipo de contracepção não protege das doenças sexualmente transmissíveis, facto muito importante que deve sempre ser transmitido a cada mulher aquando do início da utilização deste método contraceptivo.

Actualmente, o grande objectivo da investigação nesta área é oferecer à mulher uma forma de contracepção cada vez mais segura e eficaz fomentando, deste modo, uma aceitação cada vez maior daquele que é, actualmente, o método mais eficaz de contracepção reversível feminina.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer este trabalho a todas as pessoas que directa ou indirectamente colaboraram na realização do mesmo.

À orientadora deste trabalho, Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias, pela sua presença e apoio ao longo de todo o período de execução do trabalho.

À minha família e amigos, pelo apoio proporcionado.

## **BIBLIOGRAFIA**

Abrams LS, Skee D, Natarajan J, Wong FA (2002) Pharmacokinetic overview of Ortho Evra/Evra. *Fertil Steril* 77(2 Suppl 2):S3-12.

Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, Mellinger U, Mansour D (2009) Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 80(5):436-444.

Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC, Creasy GW, Group OEES (2001) Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 285(18):2347-2354.

Baum JK, Bookstein JJ, Holtz F, Klein EW (1973) Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 2(7835):926-929.

Benagiano G, Kincl FA, Rudel HW (1968) The biology and safety of hormonal contraceptive agents. *Panminerva Med* 10(6):259-270.

Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR (2002) Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 186(3):389-395.

Buchan PC, Macdonald HN (1980) Altered haemorrhology in oral-contraceptive users. *Br Med J* 280(6219):978-979.

Clinch J, Tindall VR (1969) Effect of oestrogens and progestogens on liver function in the puerperium. *Br Med J* 1(5644):602-605.

Cohen J (1985) Clinical use of biphasic and triphasic pills. *IPPF Med Bull* 19(4):1-2.

Coutinho EM, Ferreira DA, Prates H, Kincl F (1970) Excretion of [6-14C]megestrol acetate (6 methyl-17 acetoxypregna-4,6 diene, 3,20 dione) released from subcutaneous silastic implants in women. *J Reprod Fertil* 23(2):345-347.

Cromer BA, Smith RD, Blair JM, Dwyer J, Brown RT (1994) A prospective study of adolescents who choose among levonorgestrel implant (Norplant), medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), or the combined oral contraceptive pill as contraception. *Pediatrics* 94(5):687-694.

Dittrich R, Parker L, Rosen JB, Shangold G, Creasy GW, Fisher AC, Ortho Evra/Evra 001 Study G (2002) Transdermal contraception: evaluation of three transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol doses in a randomized, multicenter, dose-response study. *Am J Obstet Gynecol* 186(1):15-20.

Drey EA, Darney PD (2002) Recent developments in hormonal contraception. *Rev Endocr Metab Disord* 3(3):257-265.

Ellertson C (1996) History and efficacy of emergency contraception: beyond Coca-Cola. *Fam Plann Perspect* 28(2):44-48.

Endrikat JS, Milchev NP, Kapamadzija A, Georgievska J, Gerlinger C, Schmidt W, Feroze S (2009) Bleeding pattern, tolerance and patient satisfaction with a drospirenone-containing oral contraceptive evaluated in 3488 women in Europe, the Middle East and Canada. *Contraception* 79(6):428-432.

Fisher DA, Oddie TH, Epperson D (1966) Norethynodrel-mestranol and thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 26(8):878-884.

Foss GL, Svendsen EK, Fotherby K, Richards DJ (1968) Contraceptive action of continuous low doses of norgestrel. *Br Med J* 4(5629):489-491.

Fotherby K (1989) Oral contraceptives and lipids. *BMJ* 298(6680):1049-1050.

Garcia CR, Pincus G, Rock J (1958) Effects of three 19-nor steroids on human ovulation and menstruation. *Am J Obstet Gynecol* 75(1):82-97.

Gaspard U, Dubois M (1982) [Potential advantages of triphasic combined oral contraceptives in the light of recent epidemiological and endocrinometabolic data]. *Contracept Fertil Sex (Paris)* 10(9):551-560.

Gerstman BB, Gross TP, Kennedy DL, Bennett RC, Tomita DK, Stadel BV (1991) Trends in the content and use of oral contraceptives in the United States, 1964-88. *Am J Public Health* 81(1):90-96.

Goldzieher JW (1964) NEWER DRUGS IN ORAL CONTRACEPTION. *Med Clin North Am* 48:529-545.

Goldzieher JW (1982) Estrogens in oral contraceptives: historical perspectives. *Johns Hopkins Med J* 150(5):165-169.

Goldzieher JW (1991) Thirty years of hormonal contraception: an historical perspective. *Int J Fertil* 36 Suppl 3:10-15.

Goldzieher JW (1993) The history of steroidal contraceptive development: the estrogens. *Perspect Biol Med* 36(3):363-368.

Ho PC, Kwan MS (1993) A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 8(3):389-392.

Huber J, Foidart JM, Wuttke W, Merki-Feld GS, The HS, Gerlinger C, Schellschmidt I, Heithecker R (2000) Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 5(1):25-34.

Inman WH, Vessey MP, Westerholm B, Englund A (1970) Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *Br Med J* 2(5703):203-209.

Johansson ED (2004) Future developments in hormonal contraception. *Am J Obstet Gynecol* 190(4 Suppl):S69-71.

Junod SW, Marks L (2002) Women's trials: the approval of the first oral contraceptive pill in the United States and Great Britain. *J Hist Med Allied Sci* 57(2):117-160.



Karim M, el-Mahgoub S (1971) Conception control by cyclic injections of norethisterone enanthate and estradiol undecylate. *Am J Obstet Gynecol* 110(5):740-742.

Kaunitz AM, Garceau RJ, Cromie MA (1999) Comparative safety, efficacy, and cycle control of Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) and Ortho-Novum 7/7/7 oral contraceptive (norethindrone/ethinyl estradiol triphasic). Lunelle Study Group. *Contraception* 60(4):179-187.

Keifer WS, Scott JC (1975) A clinical appraisal of patients following long-term contraception. *Am J Obstet Gynecol* 122(4):446-458.

Klopper A (1970) Developments in steroidal hormonal contraception. *Br Med Bull* 26(1):39-44.

Krattenmacher R (2000) Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 62(1):29-38.

Layne DS, Meyer CJ, Vaishwanar PS, Pincus G (1962) The secretion and metabolism of cortisol and aldosterone in normal and in steroid-treated women. *J Clin Endocrinol Metab* 22:107-118.

Lee SM, Dunn S, Evans MF (1999) Levonorgestrel versus the "Yuzpe" regimen. New choices in emergency contraception. *Can Fam Physician* 45:629-631.

Luukkainen T (2000) The levonorgestrel intrauterine system: therapeutic aspects. *Steroids* 65(10-11):699-702.

Makarainen L, van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Coelingh Bennink H (1998) Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril* 69(4):714-721.

Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS (2008) The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 13 Suppl 1:13-28.

Martinez-Manautou J, Giner-Velasquez J, Cortes-Gallegos V, Aznar R, Rojas B, Guitierrez-Najar A, Rudel HW (1967) Daily progestogen for contraception: a clinical study. *Br Med J* 2(5554):730-732.

Mears E, Vessey MP, Andolsek L, Oven A (1969) Preliminary evaluation of four oral contraceptives containing only progestogens. *Br Med J* 2(5659):730-734.

Mulders TM, Dieben TO (2001) Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertil Steril* 75(5):865-870.

Oclander G (1966) Sequential therapy to achieve anovulatory cycles. *Can Med Assoc J* 94(5):218-222.

Oliveira CF (1982) *Introdução ao Planeamento Familiar*. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Oliveira CF (2009) *Manual de Ginecologia*. Lisboa: Permanyer Portugal.

Palacios S, Wildt L, Parke S, Machlitt A, Romer T, Bitzer J (2009) Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): A Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.

Pincus G (1966) Control of conception by hormonal steroids. *Science* 153(735):493-500.

Reape KZ (2005) Current contraceptive research and development. *Adolesc Med Clin* 16(3):617-633.

Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO (2001) Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod* 16(3):469-475.

Rudel HW, Lebherz T, Maqueo-Topete M, Martinez-Manautou J, Bessler S (1967) Assay of the anti-oestrogenic effects of progestagens in women. *J Reprod Fertil* 13(2):199-203.

Scommegna A, Lee AW, Borushek S (1970) Evaluation of an injectable progestin-estrogen as a contraceptive. *Am J Obstet Gynecol* 107(8):1147-1155.

Serfaty D (2005) *Contracepção*. 2ª Edition. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.

Sherlock S (1975) Hepatic adenomas and oral contraceptives. *Gut* 16(9):753-756.

Shulman LP (2000) Contraception 2000: lunelle, an injectable combination contraceptive option. *J Womens Health Gend Based Med* 9(7):725-729.

Swyer GI (1973) Advances in hormonal contraception. *Practitioner* 211(264):535-540.

Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H (1991) Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 77(2):261-264.

Tyler ET (1967) Long-term injectable progestogens. *IPPF Med Bull* 1(4):4.

Tyrer L (1999) Introduction of the pill and its impact. *Contraception* 59(1 Suppl):11S-16S.

van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R (2002) The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 69(4 Suppl):2-15.

Vessey MP, Doll R (1968) Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *Br Med J* 2(5599):199-205.

Vessey MP, Doll R, Sutton PM (1972) Oral contraceptives and breast neoplasia: a retrospective study. *Br Med J* 3(5829):719-724.

Weir RJ, Briggs E, Mack A, Naismith L, Taylor L, Wilson E (1974) Blood pressure in women taking oral contraceptives. *Br Med J* 1(5907):533-535.

Yuzpe AA, Smith RP, Rademaker AW (1982) A multicenter clinical investigation employing ethinyl estradiol combined with dl-norgestrel as postcoital contraceptive agent. *Fertil Steril* 37(4):508-513.

Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF (1999) A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Implanon) and a six-capsule (Norplant) hormonal contraceptive implant. *Contraception* 60(1):1-8.