

Na era dos contraceptivos orais

Maria de Fátima Norberto Frazão ^a



Fátima Norberto

Nasceu em 1957 em Lisboa. Em 1980 licenciou-se em Química, em 1985 licenciou-se em Ciências Farmacêuticas, ano em que realizou as suas provas de Aptidão Pedagógica e Capacidade Científica na Faculdade de Ciências de Lisboa. Em Fevereiro de 1988 doutorou-se em Química Orgânica na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. Tem desenvolvido trabalhos de investigação em Química Orgânica Física aplicada a substratos vários, nomeadamente estabilidade de nitroamidas, nitrosoamidas e nitrosoamidinas em diversos meios, e estudos de oxidação de xenobióticos por sistemas biomiméticos.

Os primeiros estudos sobre contraceptivos orais iniciaram-se no anos 60 e apesar do vasto número de dados nunca houve agente farmacológico tão poderoso consumido por tantas mulheres e sobre o qual ainda pouco se sabe.

Para entendermos o mecanismo de acção da pílula vamos sumariamente fazer uma revisão do ciclo e a importância dos estrogénios e progestinas no mesmo.

O ciclo menstrual

Em média o ciclo menstrual dura vinte e oito dias, estando nele envolvidos vários órgãos ou sistemas (Figura 1).

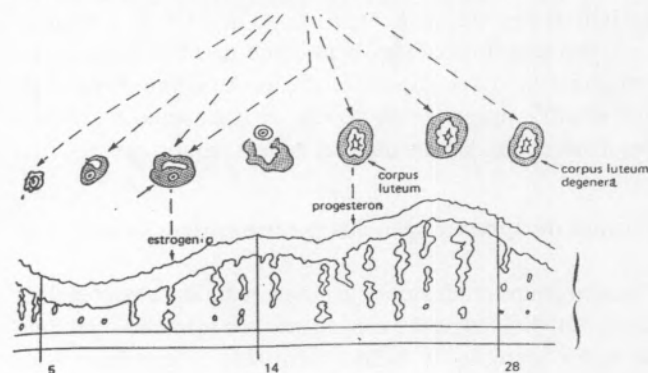


FIGURA 1
O ciclo menstrual

A primeira metade do ciclo, que ocupa os primeiros 14 dias do ciclo é denominada fase folicular e é dominada pelo folículo. Durante este período o papel crítico é desenvolvido pela hormona folículo estimulante (FSH) que estimula o crescimento dos folículos cada um com o seu oócito. De 5 a 6 dias um dos folículos apresenta um desenvolvimento mais acelerado, e aí, sob a acção da hormona luteinizante (LH), induz-se a produção de estrogénios a partir do ovário a uma velocidade crescente. O sistema hormonal aqui em jogo é regulado por mecanismos de feedback (retrocontrolo). No caso da FSH há uma relação inibitória pelo estradiol enquanto que na LH há um retrocontrolo inibitório a baixos níveis de estradiol e estimulador a altos níveis de estradiol. Esta estimulação de LH leva à ruptura do folículo maduro com libertação do óvulo.

Pela influência da LH os folículos, após ruptura, enchem-se de sangue e as células granulosas proliferam e substituem o

^a Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Rua Ernesto de Vasconcelos, CI - 1700 Lisboa.

sangue originando o corpo lúteo, sendo esta a fase luteínica. As células desta estrutura produzem estrogénios e progesterona, a menos que surja uma gravidez.

Se o óvulo é fertilizado, é transportado durante 3 dias através da trompa de Falópio para o útero e demora outros 3 dias para implantação, a chamada nidada. Nessa altura o desenvolvimento do ovo é síncrono com o desenvolvimento do útero, em parte induzido pelo nível de progesterona. Na ausência de implantação, o corpo lúteo degenera após aproximadamente 10 dias. A produção de estrogénio e progesterona diminuem rapidamente iniciando a descamação do endométrio uterino, que marca o início dum novo ciclo.

Efeito de preparações hormonais

A administração da combinação do estrogénio e progesterona durante 22 dias resulta numa série de efeitos anovulatórios.

O estrogénio suprime a hormona folículo estimulante, inibindo o desenvolvimento do folículo e impedindo a libertação de estradiol, que se crê ser o estímulo para a libertação da hormona luteinizante. Sem FSH e LH o folículo não cresce no ovário não se verificando a ovulação. Em preparações só de progesterona, mesmo que ocorra ovulação, obtém-se contracepção, através dos efeitos adversos que estes compostos têm na penetração do esperma, na motilidade e longevidade dos espermatozóides bem como na longevidade e no transporte do ovo e sua implantação. A quebra de nível de estrogénio e progesterona no fim do tratamento estimula a descamação do endométrio levando à hemorragia regular.

Formas de apresentação dos contraceptivos orais

Os estrogénios produzidos em maior quantidade pela mulher são o estradiol, estrona e estriol, sendo o primeiro o produto de maior secreção do ovário. Têm sido produzidos vários estrogénios sintéticos. Comparando-os com os naturais, aqueles possuem uma potência por via oral superior.

A progesterona é a progestina mais importante, servindo também como precursor dos estrogénios, androgénios e esteróides adrenocorticóides. Tal como os estrogénios, a progesterona é parcialmente armazenada no tecido adiposo e quase totalmente metabolizada na primeira passagem pelo fígado. Para obviar estes problemas de farmacocinética da progesterona desenvolveram-se as progestinas sintéticas, para administração na contracepção oral.

Dos dois tipos de administração mais antigos, contam-se a administração numa combinação de progesterona e estrogénio empregues simultaneamente. O outro método foi a administração sequencial de estrogénio nas primeiras duas semanas do ciclo, seguido da combinação de estrogénio e progesterona.

Presentemente há quatro tipos de preparações básicas: pílula de combinação, pílula sequencial, pílula trifásica e minipílula.

A pílula de combinação contém uma razão fixa entre o estrogénio e a progesterona administrados diariamente durante 21 dias, começando no 5.^o dia do ciclo. A menstruação inicia-se do 1.^o dia ao 4.^o dia após cessação da medicação.

As pílulas de 28 dias têm comprimidos de placebo durante 7 dias.

Na pílula sequencial, administra-se o estrogénio isoladamente e a inibição da ovulação quando se adiciona a progestina pretende uma menstruação mais normalizada. Esta pílula está agora praticamente fora de uso.

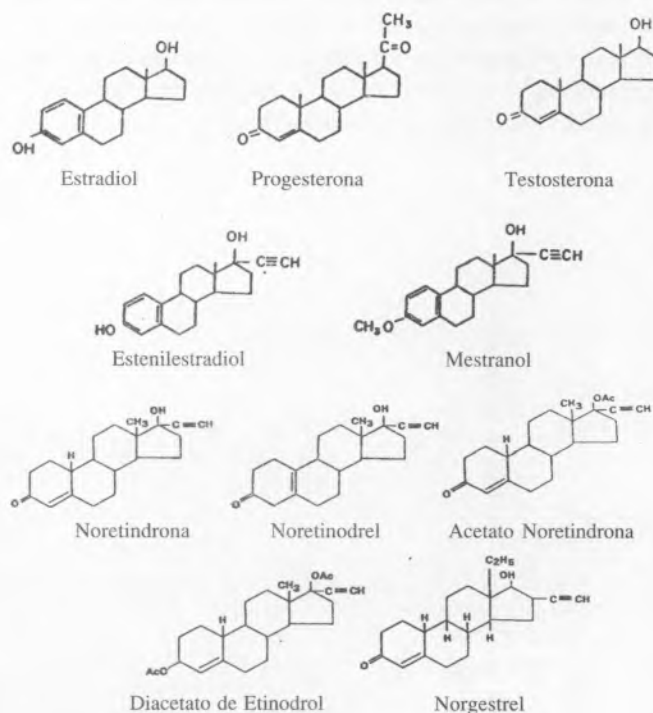
Na pílula trifásica, a composição não é igual durante todo o ciclo. A quantidade e o tipo de hormonas são mais aproximadas às condições fisiológicas. Podem possuir quantidade de estrogénio fixa e variável de progestina ou quantidades variáveis dos dois componentes.

A minipílula consta só de progesterona. Com esta pílula 40% das mulheres podem manter a sua ovulação, 40% possuem ciclos anovulatórios e 20% podem ovular esporadicamente. Está indicada na mulher a amamentar e naquelas em que os estrogénios estão contra-indicados.

Em relação a doses actuais administradas de estrogénios e progestinas, estas vêm referidas na Tabela 1.

TABELA 1

Composto	Dose diária em mg/dia
Etinilestradiol	0,02 - 0,05
Mestranol	0,05 - 0,1
Noretisterona	0,5 - 2
Noretinodrel	2,5 - 5
Acetato de noretisterona	0,6 - 4
Diacetato de etinodiol	0,5 - 2
Linestrenol	0,75 - 2,5



Os componentes da pílula

Os estrogénios sintéticos usados nos contraceptivos orais são o mestranol e o etinilestradiol. O mestranol é o éter metílico do etinilestradiol e durante algum tempo considerou-se que

o primeiro tinha cerca de 2/3 da potência do último. Estudos mais recentes provaram no entanto que estes são praticamente iguais em potência.

Quanto à progesterona, esta é um derivado nor na posição 19 da testosterona, em que falta o grupo metilo.

Já que as progestinas são derivados da testosterona têm comumente propriedades androgénicas assim como propriedades progestagénicas, e alguma actividade estrogénica. A predominância de propriedades estrogénicas, ou androgénicas numa progestina assim como a sua actividade progestagénica, depende da estrutura química do composto. Por simplicidade é comum considerar a noretindrona como o protótipo e os outros nor derivados como modificações farmacológicas deste esteróide.

A noretindrona é uma progestina potente com fraca actividade estrogénica. No noretindrel, a dupla ligação entre as posições 4 e 5 da noretindrona é substituída por uma entre os carbonos 5 e 10, o que aumenta a actividade estrogénica e diminui a progestagénica.

Norgestrel, tem um grupo etilo substituindo o grupo metilo ligado a C₁₀ da noretindrona, aumentando grandemente a sua actividade progestagénica e propriedades androgénicas mas diminuindo as estrogénicas. Os outros nor derivados têm actividade progestagénica aumentada resultando a adição de cadeias laterais às posições 3 e 17 da noretindrona. Por exemplo, a acetilação em C₁₇ duplica a sua actividade progestagénica, como é o caso da noretindrona na forma de acetato. Um 2.^o grupo acetilo em C₃ resulta no diacetato de etinodol que leva ainda a maior aumento da actividade progestagénica.

Efeitos secundários da contracepção hormonal

É do conhecimento geral que os componentes dos contraceptivos orais, nomeadamente os estrogénios são um factor causal de hipertensão e doenças tromboembólicas.

Realmente os estrogénios e progestinas parecem determinar uma ligeira subida da pressão arterial na maioria das mulheres. O mecanismo do desenvolvimento da hipertensão pode estar relacionado com os efeitos vasoconstritores do estrogénio.

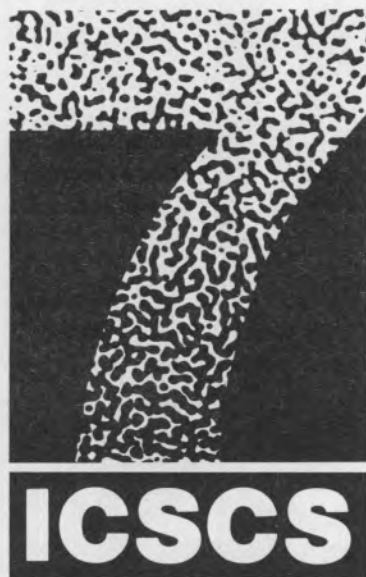
Parece também que os contraceptivos orais provocam uma baixa de tolerância à glucose, notando-se um agravamento dum estado pré diabético.

Também o relativo risco de doenças tromboembólicas é cerca de 3 vezes superior em mulheres a tomar contraceptivos orais em relação às não utilizadoras. Estes efeitos parecem resultar de alterações vasculares estruturais e bioquímicas nas veias e artérias.

Numa reflexão final em relação aos efeitos adversos que actualmente são atribuídos aos contraceptivos orais, parece ser ponto assente para a maior parte das consumidoras que a relação risco-benefício justifica claramente o seu uso.

Referências

- Goodman and Gilman's «The Pharmacological Basis of Therapeutics», New York, MacMillan, 1980.
- R. Wang, «Practical Drug Therapy», Leppincort, Toronto Company, 1979.
- S. Roberts, B. Price, «Medicinal Chemistry, The Role of Organic Chemistry in Drug Research», Academic Press, 1985.
- A. Goldstein, L. Arnow, S. Kalman, «Principles of Drug Action», John Wiley & Sons, USA, 1974.
- M. Augusta Soares «Contracepção Hormonal», circular 135, 1986 Cedime.



7th INTERNATIONAL CONFERENCE

SURFACE AND COLLOID SCIENCE

July 7 - 12, 1991

Compiègne – França



TENSOL

Re...