

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E CLÍNICOS DE UM NOVO CONTRACEPTIVO ORAL CONTENDO DROSPIRENONA COMO COMPONENTE PROGESTÍNICO

Roberto Barbosa Bazotte¹
Francieli Schleicher²
Alessandra Marcon²

BAZOTTE, R.B.; SCHLEICHER, F.; MARCON, A. Aspectos farmacológicos e clínicos de um novo contraceptivo oral, contendo drospirenona como componente progestínico. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama, 9(1), jan./abr.* p.37-40, 2005.

RESUMO: Este artigo de revisão avalia os principais aspectos clínicos e farmacológicos de um novo contraceptivo oral, contendo drospirenona como componente progestínico. Para alcançar esse propósito os principais estudos clínicos e farmacológicos publicados em revistas científicas internacionais nos últimos anos foram analisados e as principais informações em relação a esse novo contraceptivo foram selecionadas e incluídas neste artigo de revisão. Considerando que a combinação drospirenona (3000 µg) + etinilestradiol (30 µg) apresenta eficácia semelhante aos contraceptivos orais combinados tradicionais, com a vantagem de apresentar menor retenção de líquidos, poderíamos concluir que o emprego desse novo contraceptivo é relevante, particularmente em mulheres com predisposição à hipertensão, obesidade e síndrome pré-menstrual.

PALAVRAS-CHAVE: contraceptivo oral, drospirenona, efeito antimineralocorticoide.

PHARMACOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF A NEW ORAL CONTRACEPTIVE CONTAINING DROSPIRENONE AS PROGESTINIC COMPONENT

BAZOTTE, R.B.; SCHLEICHER, F.; MARCON, A. Pharmacological and clinical aspects of a new oral contraceptive containing drospirenone as progestinic component. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama, 9(1), jan./abr.* p.37-40, 2005.

ABSTRACT: This review assesses the major clinical and pharmacological aspects of a new oral contraceptive containing drospirenone as progestinic component. For that, the major pharmacological and clinical studies published in international scientific periodicals in the last few years were analyzed and the main information about this new oral contraceptive were selected and included in this review. Drospirenone (3000 µg) + ethinylestradiol (30 µg) showed similar contraceptive efficacy compared with traditional hormonal contraceptives, with the advantage of lower liquid retention. Thus, we can conclude that oral contraceptives containing drospirenone could be considered an important option particularly in women with predisposition to hypertension, obesity and pre-menstrual syndrome.

KEY WORDS: oral contraceptive, drospirenone, antimineralocorticoid effect.

Introdução

A contracepção hormonal pode ser alcançada com a associação estrógeno/progestágeno (contraceptivos combinados) ou do emprego isolado do progestágeno (SEIBERT et al., 2003).

Os contraceptivos orais combinados (COCS) são classificados de acordo com a quantidade de estrógeno presente em cada comprimido em: **a)** COCS de 1ª geração: com 50 µg ou mais de etinilestradiol (EE); **b)** COCS de 2ª geração: com 30 ou 35 µg de EE e **c)** COCS de 3ª geração: com 30 µg ou menos de EE (KEMMEREN et al., 2001).

Em relação aos COCS de 3ª geração, não há consenso de que sejam mais seguros em relação aos de 2ª geração, pois apresentam o dobro de risco de fenômenos tromboembólicos em relação a estes. O excesso de risco foi demonstrado em

uma metanálise por KEMMEREN et al. (2001). Apesar de o risco absoluto de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar ser pequeno, o risco deve ser considerado na decisão de qual contraceptivo prescrever. A possibilidade de ocorrer TVP poderia ser compensada pela redução de risco de acidente vascular isquêmico e infarto agudo do miocárdio, o que não foi demonstrado quando se reduziu a dose de EE de 50 µg para 35 µg (SEIBERT et al., 2003). Assim, não parece haver indicação para que os compostos de 3ª geração sejam tomados como fármacos de referência.

Uma abordagem, para reduzir os efeitos colaterais dos COCS e assim, aumentar a adesão da paciente, tem sido feita por meio do desenvolvimento de novos progestágenos, culminando com o desenvolvimento de um novo COCS, contendo a drospirenona (DRSP), cujo medicamento de referência no Brasil é o Yasmin® (MANSOUR, 2000).

¹Professor Dr. do curso de farmácia da Universidade Estadual de Maringá - UEM - Maringá

²Pós graduandas do Curso de especialização em Farmacologia da UNIPAR

End: Roberto Barbosa Bazotte, - Departamento de Farmácia e Farmacologia - UEM, Av. Colombo, 5790 - 87020-900, Maringá, PR, Brasil - e-mail: rbbazotte@uem.br

Desenvolvimento

Efeito antimineralocorticoide da drospirenona

Os mineralocorticóides atuam afetando o equilíbrio hidroeletrólítico ao promoverem retenção de sódio e água e aumento da excreção de potássio, e íons hidrogênio. Essa ação se faz ligando-se a receptores mineralocorticóides (RM) citoplasmáticos, com alta afinidade para a aldosterona nas células epiteliais na porção final do túbulo distal e no tubo coletor. Esse receptor é um membro da superfamília de receptores para hormônios esteróides, hormônios tireoidianos, vitamina D e retinóides. A aldosterona entra na célula epitelial pela membrana basolateral e liga-se aos RM, o complexo RM-aldosterona desloca-se para o núcleo, em que se liga a seqüências específicas de DNA e, portanto, regula a expressão de múltiplos produtos genéticos, denominados proteínas induzidas pela aldosterona (PIA) (OELKERS, 2004).

Agentes como espironolactonas inibem de forma competitiva a ligação da aldosterona ao RM. Diferentemente do complexo RM-aldosterona, o complexo RM-espironolactona não é capaz de induzir a síntese de PIA. Como a espironolactona e outros agentes dessa classe bloqueiam os efeitos biológicos da aldosterona, esses agentes também são referidos como antagonistas da aldosterona. Os contraceptivos hormonais, de uma maneira geral, possuem discreta atividade mineralocorticoide, acarretando retenção de sódio e água, o que despertou interesse para o desenvolvimento de hormônios destituídos de atividade mineralocorticoide, porém mantendo as propriedades contraceptivas (BOSCHITSCH et al., 2000).

Um caminho para alcançar essa possibilidade foi obtido ainda nos anos 50 com a observação de que algumas espironolactonas bloqueiam os efeitos dos mineralocorticóides, levando à síntese de antagonistas específicos para o RM. Essa linha de pesquisa levou ao desenvolvimento da DRSP, um progestágeno sintético com perfil semelhante ao da progesterona, com propriedade antimineralocorticoide e antiandrogênica (ELGER et al., 2003); porém destituída de atividade glicocorticoide (RUBIG, 2003).

A DRSP possui perfil farmacológico único, particularmente, propriedade antimineralocorticoide leve, o que a torna semelhante à progesterona endógena. A DRSP foi desenvolvida, visando a reduzir os efeitos adversos de retenção de líquidos dos contraceptivos orais (OELKERS, 2004).

A DRSP é um análogo da espironolactona, atua como antagonista da aldosterona com alta afinidade de ligação pelo RM, apresentando, em modelos animais e em humanos, efeito antimineralocorticoide (OELKERS, 2004). Além disso, como a progesterona e a espironolactona, a DRSP tem uma baixa afinidade de ligação pelo receptor androgênico e exibe atividade antiandrogênica (GUIDO et al., 2004).

Como a progesterona, a DRSP é capaz de neutralizar a tendência de “aumento de peso” dos estrógenos, que é devida ao estímulo do sistema angiotensina-aldosterona (SRAA), induzindo retenção de sódio e água (KULIER et al., 2004).

Efeitos antiandrogênicos da Drospirenona

Na mulher, as lesões da acne, produção de oleosidade, crescimento de cabelo na parte superior do lábio, queixo e tórax estão associadas ao hiperandrogenismo (THORNEYCROFT et al., 2004). Por outro lado, o efeito antiandrogênico é uma característica geral dos progestágenos. Isso é explicado pelo próprio mecanismo de ação: supressão do LH e conseqüente redução da síntese de andrógenos ovarianos (testosterona e androstenediona). O EE, por sua vez, eleva a concentração de SHBG (globulina transportadora de hormônios sexuais), diminuindo a fração livre da testosterona (GUIDO et al., 2004).

A DRSP também possui atividade antiandrogênica, que pode reduzir a severidade da acne, seborréia e condições relacionadas (THORNEYCROFT et al., 2004) em grau semelhante ao observado com o emprego da ciproterona (VAN VLOTEN et al., 2002). Portanto, a DRSP pode oferecer terapia hormonal útil em mulheres com desordens andrógeno-dependente e que também requerem contracepção. Adicionalmente, DRSP tem potência antiandrogênica facilitada pelo bloqueio ou deslocamento de andrógenos no sítio alvo do receptor (RUBIG, 2003).

Além disso, em pacientes portadoras de síndrome do ovário policístico associado ao hirsutismo houve melhora do quadro clínico relacionado ao hirsutismo associado à redução da SHBG, LH e testosterona (GUIDO et al., 2004).

Farmacocinética da drospirenona

A DRSP é rapidamente absorvida, quando administrada por via oral. Os níveis séricos máximos do fármaco são alcançados 1,5 a 2 horas, após a ingestão de uma dose única. Sua biodisponibilidade está compreendida entre 76 e 85% (BLODE et al., 2000).

A DRSP liga-se à albumina sérica, e não à SHBG ou à globulina transportadora de corticosteróides (CBG). A farmacocinética da DRSP não é influenciada pelos níveis de SHBG. Somente 3 a 5% das concentrações séricas totais do fármaco estão presentes na forma de esteróides livres, sendo que 95 a 97% encontram-se ligados à albumina de forma inespecífica. O aumento da SHBG induzido pelo etinilestradiol, não afeta a ligação da DRSP às proteínas séricas (BLODE et al., 2000).

É totalmente metabolizada com meia-vida entre 30,8 e 32,5 horas (BLODE et al., 2000). No plasma, seus principais metabólitos são a forma ácida da DRSP, formada pela abertura do anel de lactona e o 4,5-diidro-drospirenona-3-sulfato, ambos formados sem a intervenção do sistema citocromo P450. Os níveis séricos da DRSP diminuem em duas fases. A fase de disposição terminal é caracterizada por uma meia-vida de aproximadamente 31 horas. A DRSP não é eliminada na forma inalterada. Seus metabólitos são eliminados pelas vias biliar e urinária, sendo que a meia-vida de eliminação dos metabólitos pela urina e fezes é de cerca de 1,7 dias (BLODE et al., 2000).

Durante a ingestão diária, os níveis séricos do fármaco aumentam cerca de 2 a 3 vezes, atingindo o estado de equilíbrio durante a segunda metade de um ciclo de utilização.

Em estudo sobre uso da combinação de EE/DRSP em mulheres jovens saudáveis, não foram observados

efeitos da alimentação (desjejum com muita gordura) sobre a biodisponibilidade da DRSP. Ambas as drogas foram absorvidas mais lentamente com alimentos, mas não se considera que esse efeito seja clinicamente relevante em estudos clínicos fase III (BLODE et al., 2000)..

Similar à outros contraceptivos orais, a combinação de EE/DRSP eleva a concentração sérica de SHBG e CBG, porém o efeito é reversível com a suspensão do uso deste COCS (BLODE et al., 2000).

Aspectos clínicos e farmacológicos da combinação drospirenona/etinilestradiol

A DRSP, cuja efetividade contraceptiva e presença de efeitos colaterais é semelhante ao desogestrel (KULIER et al., 2004), tem sido empregada na dose de 3000 µg em combinação ao EE na dose de 30 µg (DRSP+EE) como uma nova opção em termos de terapia contraceptiva oral combinada.

PAOLETI et al. (2004) observaram melhoria no bem estar psicológico de pacientes usuárias de DRSP+EE em diferentes fases do ciclo menstrual. Resultados semelhantes foram obtidos por APTER et al. (2003), que também verificaram redução na incidência e intensidade de sintomas somáticos pré-menstruais (distensão abdominal, tensão nas mamas) em pacientes usuárias de COCS, contendo EE+DRSP. Além disso, o peso corporal permaneceu estável ou levemente reduzido durante o estudo. Esses resultados foram atribuídos ao efeito antimineralocorticóide da DRSP (APTER et al., 2003). Resultados semelhantes aos de APTER et al. (2003) também foram obtidos por BORENSTEIN et al. (2003) não apenas na fase pré-menstrual, mas no restante do ciclo sexual. Em outro estudo, BROWN et al. (2002), ao acompanharem 326 mulheres durante 1 ano, verificaram que o aumento da retenção de líquido e do apetite que normalmente ocorre no período pré-menstrual é reduzido com o uso de EE+DRSP. Além da melhoria da sintomatologia pré-menstrual, observaram-se efeitos positivos na pele e peso corporal (BOSCHITSCH et al., 2000) e pressão arterial (ELGER et al., 2003). Além disso, pacientes que receberam DRSP+EE durante pelo menos um ano não apresentaram alterações significativas no teste de tolerância à glicose (GASPARD et al., 2003), trigliceridemia e colesterolemia (GASPARD et al., 2004). Como efeitos indesejáveis foram relatados sangramento irregular (BACHMANN et al., 2004), gravidez, atrofia do endométrio (LUDICKE et al., 2001), náusea, cefaléia e tensão nas mamas (SUTHIPONGSE & TANEAPANICHSKUL, 2004).

Considerações Finais

Como o componente progestágeno dos contraceptivos tradicionais são destituídos de atividade antagonista do RM, como o faz a progesterona natural, há tendência de ganho de peso, elevação da pressão arterial e outros sintomas associados à retenção de líquido com o uso da maioria dos COCS. Todavia, com a introdução da DRSP, um progestágeno com propriedades antimineralocorticóides, foi criada a possibilidade de se contrapor ao efeito retentor de líquidos dos estrógenos presentes nos contraceptivos combinados.

Em suma, a combinação DRSP+EE, por apresentar eficácia semelhante aos COCS tradicionais com a vantagem de menor retenção de líquido, pode ser considerada uma importante opção particularmente em mulheres com predisposição à elevação da pressão arterial, ganho de peso e síndrome pré-menstrual.

Outro aspecto relevante é a perspectiva do emprego da DRSP associada beta-estradiol (1000 µg) em terapia de reposição hormonal, neste caso em doses iguais ou menores (1000-3000 µg) à presente em preparações contraceptivas (RUBIG, 2003).

Referências

- Apter D, Borsos A, Baumgartner W, Melis GB, Vexiau-Robert D, Colligs-Hakert A, Palmer M, Kelly S. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003; 8(1): 37-51.
- Bachmann G, Sulak PJ, Sampson-Landers C, Benda N, Marr J. Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 micrograms ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception* 2004; 70(3): 191-8.
- Blode H, Wuttke W, Loock W, Roll G, Heithecker R. A 1-year pharmacokinetic investigation of a novel oral contraceptive containing drospirenone in healthy female volunteers. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5(4): 256-64.
- Borenstein J, Yu HT, Wade S, Chiou CF, Rapkin A. Effect of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and drospirenone on premenstrual symptomatology and health-related quality of life. *J Reprod Med*. 2003; 48(2): 79-85.
- Boschitsch E, Skarabis H, Wuttke W, Heithecker R. The acceptability of a novel oral contraceptive containing drospirenone and its effect on well-being. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 3: 34-40.
- Brown C, Ling F, Wan J. A new monophasic oral contraceptive containing drospirenone. Effect on premenstrual symptoms. *J Reprod Med* 2002; 47(1): 14-22.
- Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Contraception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003; 68(10-13): 891-905.
- Gaspard U, Endrikat J, Desager JP, Buicu C, Gerlinger C, Heithecker R. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception* 2004; 69(4): 271-8.
- Gaspard U, Scheen A, Endrikat J, Buicu C, Lefebvre P, Gerlinger C, Heithecker R. A randomized study over 13 cycles to assess the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2003; 67(6): 423-9.
- Guido M, Romualdi D, Giuliani M, Suriano R, Selvaggi L, Apa R, Lanzone, A. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2817-23.
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323(7305): 131-4.

Kulier R, Helmerhorst FM, Maitra N, Gulmezoglu AM. Effectiveness and acceptability of progestogens in combined oral contraceptives - a systematic review. *Reprod Health* 2004; 43 1(1): 1.

Ludicke F, Johannisson E, Helmerhorst FM, Campana A, Foidart J, Heithecker R. Effect of a combined oral contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 microg of ethinyl estradiol on the human endometrium. *Fertil Steril* 2001; 76(1): 102-7.

Mansour D. Yasmin-a new oral contraceptive, a new progestogen: the reasons why. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 3: 9-16.

Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antiminerocorticoid properties: a short review. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217(1-2): 255-61.

Paoletti AM, Lello S, Fratta S, Orru M, Ranizzi F, Sogliano C, Concas A, Biggio G, Melis G.B. Psychological effect of the oral contraceptive formulation containing 3 mg of drospirenone plus 30 microg of ethinyl estradiol. *Fertil Steril* 2004; 81(3): 645-51.

Rubig A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. *Climacteric* 2003; 3: 49-54.

Seibert C, Barbouche E, Fagan J, Myint E, Wetterneck T, Wittmyer M. Prescribing oral contraceptives for women older than 35 years of age. *Ann Intern Med.* 2003; 138(1): 54-64.

Suthipongse W, Taneepanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonogestrel/30 microg ethinylestradiol in Thai women. *Contraception* 2004; 69(1): 23-6.

Thornycroft H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis* 2004; 74(2): 123-30.

Van Vloten WA, Van Haselen CW, Van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002; 69: 2-15.

Recebido para publicação em: 27/12/04

Received for publication on: 27/12/04

Aceito para publicação em: 25/08/05

Accepted for publication on: 25/08/05