

11 de Setembro de 2007.
Professor José Guilherme.

Progestinas

Conceito

São fármacos agonistas dos receptores de progesterona (inclusive a própria progesterona).

Incluem a própria progestina.

São divididas em gerações. Estas gerações são decorrência da cronologia, mas as gerações entre si apresentam algumas diferenças: a progestina de segunda geração apresenta características farmacocinéticas específicas – uso oral facilitado, número de doses reduzidas; a de primeira geração é mais para uso parenteral, podendo causar efeitos indesejados por ser um pouco inespecífico (a própria progesterona é substrato de vias que vão originar andrógenos, mineralocorticóides). Algumas progestinas quando são metabolizadas podem dar origem a atividade hormonal, inclusive androgênica.

Atualmente a maior parte das progestinas utilizadas em medicamentos (CO) são as de segunda geração, especialmente a l-norgestrel.

As progestinas de terceira geração surgiram nos últimos anos trazendo algumas atividades como a menor atividade androgênica.

Gerações

1 geração

Progesterona

Caproato de hidroxiprogesterona.

Acetato de medroxiprogesterona.

2 geração

Noretindrona (noretisterona).

Acetato de megestrol.

l-norgestrel.

Linestrenol.

Gestrinona (Dimetrose).

3 geração

Desogestrel (Cerazette).

Gestodeno.

Norgestimato.

Drospirenona.

Trimegestona.

As progestinas de terceira geração possuem menor atividade androgênica que as demais.

Vai haver lugar no mercado para as progestinas das três gerações. Não se pode dizer que as de primeira geração sejam obsoletas. Por exemplo, na reposição hormonal de senhoras idosas pode ser benéfico um pouco de atividade androgênica porque esta implica em um pouco de anabolismo.

Todas as progestinas disponíveis são esteróides. Geralmente apresentam um radical ligado ao carbono 17. O primeiro anel do ciclopentanoperhidrofenantreno não é aromático (o dos estrógenos sim). Uma das maneiras de melhorar a farmacocinética destas drogas é introduzir uma ligação éster no radical acetil. Isto permite a administração IM que garante níveis sanguíneos por semanas.

Acetato de medroxiprogesterona (1 geração)

Dado por via parenteral (IM).

Noretindrona (2 geração)

Possui radical aril.

Norgestrel (2 geração)

Possui radical aril.

Molécula mais encontrada para administração oral.

O isômero ativo é o levógero.

Desogestrel (3 geração)

É mais seletivo para o receptor de progestina.

Apresenta estrutura geral muito parecida.

A grande diferença farmacodinâmica é o fato de que as progestinas de terceira geração possuem atividade androgênica menor. As diferenças maiores são farmacocinéticas.

Efeitos farmacológicos.

Em sua maioria, constituem uma extensão dos efeitos fisiológicos da progesterona.

Dependem da maneira de administração e da idade da paciente.

- a) aumento da duração da fase lútea do ciclo menstrual; indução de estroma endometrial similar ao do início da gravidez (as progestinas opõem-se ao efeito estimulante endometrial do estrogênio).
- b) Aumento da secreção das glândulas endocervicais.
- c) Supressão da menstruação: as mulheres que tomam mini-pílulas eventualmente apresentam spots (pequenos sangramentos).
- d) Proliferação dos ácinos mamários: participa da maturação da glândula mamária.
- e) Redução da contratilidade uterina: sustenta a progesterona. Utiliza-se progestina nas mulheres com ameaça de abortamento.
- f) Discreta elevação da temperatura basal: o aumento da temperatura é usado apenas como sinalizador da ovulação nas mulheres que usam como anticoncepcional a tabela.
- g) Discreto efeito estimulante da respiração: não possui aplicação prática, mas mostra a ação das progestinas no SNC.
- h) Efeitos secundários à ativação de outros receptores de hormônios esteroidais (em especial com o acetato de medroxiprogesterona): capaz de causar um pouco de ligação e, portanto, de estímulo em receptores de estrógenos e andrógenos. Assim, especialmente em altas doses, perdem a sua seletividade.

Empregos clínicos

Como contraceptivo: fazem parte das pílulas clássicas (com estrógenos) e também existem pílulas somente com progestinas.

Sangramento uterino disfuncional: paciente que possui ciclos menstruais irregulares, perda de volume de sangue maior do que o usual acompanhado de dor. Após exclusão de causas orgânicas, pode-se administrar progestina. Essas pacientes, em geral, se cicladas com uma pílula geralmente apresentam desaparecimento dos sintomas.

Em certos casos de endometriose (geralmente + estrógeno)

Como complemento ao estrógeno, na terapia de reposição hormonal.

Tratamento paliativo do ca avançado de mama, quando o tamoxifeno não agir (ex. megestrol): indicação um pouco obsoleto porque surgiram novas drogas como outros xifenos.

Casos de abortamento habitual (excluídas causas orgânicas – desde toxoplasmose até brucelose): nos anos 80 a progestina era droga de escolha; nos anos 90 isso se mostrou contraproducente porque seria inviável e porque como as progestinas podem dar efeitos andrógenos acreditava-se que uma gestação de um bebê do sexo feminino poderia comprometer o bebê. Os estudos mostram que apesar de essa teoria ser correta, não é o que acontece na prática.

Efeitos adversos

Quando a indicação e dosagem estão corretas, as progestinas são drogas bastante seguras.

Há indícios que seu uso prolongado aumenta a incidência de ca de mama (inconclusivo).

Os efeitos adversos são proporcionais à dose e à duração do tratamento.

Exs: retenção hídrica, cefaléia, sedação, depressão, aumento da relação LDL/HDL.

Principal contra-indicação

Gravidez normal.

Antiprogestinas

Não estão disponíveis no mercado brasileiro.

1. Inibidores da biossíntese de progesterona

Uso experimental na pesquisa e sem utilidade clínica.

2. Antagonista do receptor de progesterona.**Mifepristona**

Efeito luteolítico (estimula a apoptose das células do corpo lúteo – responsável pela produção de progesterona) → abortamento.

Efeito ocitócico → abortamento.

Efeito anovulatório (variável).

Disponível em países onde o aborto é legalizado.

Contraceptivos hormonais**I. Contraceptivos orais combinados**

➤ combinam estrógeno + progestina.

➤ Caixas com 21 pílulas (para ciclos de 28 dias, sendo 7 dias sem hormônio).

➤ **Estrógeno presente:** etinil-estradiol (30-40 ug) (obs: às vezes, mestranol). É o mais utilizado no mundo todo.

➤ **Progestinas:** depende do fabricante.

I-norgestrel: predomina na grande maioria das pílulas.

Noretindrona.

Linestrenol.

Noretinodrel.

Gestodene.

Dosogestrel.

Norgestimate.

(os 3 últimos possuem menor atividade androgênica – evita acne, por exemplo).

Tipos de pílulas combinadas:

a) Monofásicos (dose fixa de estrógeno e progestina): as 21 drágeas possuem a mesma quantidade de hormônio. A mulher pode utilizar qualquer comprimido da caixa.

Microvlar e Nodette: 30 ug etinilestradiol + 0,15 mg I-norgestrel (levo-norgestrel).

b) Bifásicos: no ciclo menstrual normal, a progesterona participa mais na segunda metade. Assim, criaram uma pílula em que a quantidade da progestina é maior no final: pílulas bifásicas e trifásicas – ambas são combinadas e o que varia é a dose.

Ex. 10 comprimidos com 35 ug etinilestradiol + 0,5 mg noretindrona, seguidos de 11 comprimidos com mesma dose do estrógeno e 1 mg da noretindrona.

c) Trifásicos: esquema 6-5-10. Cada grupo de comprimidos possui cor diferente. Em tese é a mais indicada, mas, surpreendentemente, os estudos mostraram que a eficácia de todos os três tipos de pílulas combinadas é o mesmo. Desse modo, não existe no mercado brasileiro a trifásica e a bifásica está sendo retirada do mercado pelo seu preço alto e baixo uso.

Trinordiol, Triquilar, no esquema 6/5/10:

6 comprimidos = 30 ug etinilestradiol + 50 ug I-norgestrel.

5 comprimidos = 40 ug etinilestradiol + 75 ug I-norgestrel.

10 comprimidos = 30 ug etinilestradiol + 125 ug I-norgestrel

Mecanismo contraceptivo

Inibição do eixo hipotálamo-hipofisário (pelo estrógeno em doses suprafisiológicas) → inibição da produção de gonadotrofinas (LH e FSH) → anovulação.

A eficácia é igual ou superior a 98%.
A pílula combinada não é abortiva e sim anovulatória.

Boa parte dos efeitos adversos do CO são devidos aos estrógenos: HAS, cefaléia e distúrbios trombo-embólicos. Assim, existe uma alternativa às pacientes que não podem tomar estrógenos. A mini-pílula que só possui progestina e é dada continuamente.

Contraceptivos orais contendo só progestina

Administrados de forma contínua. Dado a baixa concentração hormonal, são chamados “mini-pílulas”.
Eficácia de cerca de 97%.

Mecanismos:

- (1) alterações no muco cervical: o torna hostil para migração do espermatozóide (tanto motilidade quanto viabilidade).
- (2) Alterações endometriais.
- (3) Inibição da ovulação (aproximadamente 75% dos ciclos): se fosse só por esse mecanismo, o risco de gravidez é alto.

Assim, mesmo em condições raras, pode haver fertilização e como o embrião não encontra condições de fixação pode haver um micro-aborto.

Representantes:

Noretindrona (0,35 mg; Micronor, Norestin).
Levonorgestrel (0,03 mg; Nortrel).
Linestrenol (0,5 mg; Exluton).
Desogestrel (75 ug; Cerazette).

Contra-indicações ao uso de CO

Absolutas

Gravidez.
Distúrbios trombo-embólicos atuais ou passados.
Câncer de mama diagnosticado ou suspeito.
Sangramento vaginal não diagnosticado.
Qualquer tumor benigno ou maligno do fígado atual ou passado.

Tumores dependentes de estrógenos.

AVC ou doenças cardíacas atuais ou passados.

Relativas

Mulheres com mais de 35 anos fumantes inveteradas.
Cefaléia persistente.

Hipertensão.

Doença cardíaca ou renal.
Diabetes.
Doença da vesícula biliar.

Amamentação.

As pacientes com as contra-indicações sublinhadas podem receber “mini-pílula”.

As meta-análises não mostraram um aumento significativo da incidência de mal-formações em fetos de mães que tomavam CO enquanto não sabiam que estavam grávidas. Não pode garantir que ela vai dar origem a um concepto normal, porque isso é impossível mesmo nas mulheres que não fizeram uso de CO.

Contraceptivos parenterais

- Constituídos por progestina ou progestina + estrógeno.
- Geralmente administrados por via IM (alternativas: implantes sc).
- Mecanismos contraceptivos.
- Exemplos:

Acetato de medroxiprogesterona (depo-provera 150 mg – 1 amp. Im a intervalos de 3 meses).
Noretisterona 50 mg + estradiol 5 mg = Mesigyna (1 amp im cada 30 d).

Contraceção de emergência (contraceptivos pós-coito)

Constituídos por **altas doses de hormônios** (progestina, estrógeno + progestina, ou, menos frequentemente, só estrógeno). Usualmente por v.o.

Mecanismos propostos:

- a) Interferência com a fertilização.
- b) Interferência com o transporte tubário do ovo.
- c) Desenvolvimento de endométrio hostil à nidação.
- d) Inibição ou retardo da ovulação.

Efetivos em 90-98% dos casos, se administrados dentro de 72 horas da relação sexual. Maior incidência de efeitos adversos que a pílula combinada.

Exs: Postinor-2 (2 compr. de 0,75 mg de levonorgestrel). Pozato (etinilestradiol 100 mcg + levonorgestrel 1 mg, tomados 2 vezes, a intervalos de 12 horas).

Pode-se substituir essas drogas por duas tomadas de 5 comprimidos de CO tradicionais.

OBS

Seasonale

Não disponível no Brasil.

Tomam pílulas com hormônios por 84 dias + 7 dias de pílulas sem hormônio.

4 sangramentos por ano.

Os efeitos em longo prazo desses contraceptivos não foram estudados.