

O que há de novo?

Ulipristal para contracepção de emergência

Alessandra Russo de Freitas
Viviane Passos Otto

O ovário é o órgão do aparelho reprodutor feminino que coordena o amadurecimento e a liberação do ovócito, assim como a produção de hormônios (como por exemplo, estrogênios, progesterona, inibina e relaxina) que são de importância fundamental para o desenvolvimento durante a puberdade e a preparação do útero para concepção, implantação do óvulo fecundado e estádios iniciais da gestação¹.

Estrogênios e progesterona influenciam as ações neuroendócrinas envolvidas no controle da ovulação e nas mudanças cíclicas no aparelho reprodutor feminino, necessárias ao momento da fertilização e da implantação do óvulo fecundado, bem como importantes aspectos do metabolismo dos minerais, carboidratos, proteínas e lipídios².

O uso terapêutico dos estrogênios e dos progestogênios reflete, em grande parte, a extensão das suas atividades fisiológicas. Estes agentes são mais usados para o tratamento hormonal da menopausa e para a contracepção, mas os medicamentos específicos e as doses empregadas nestes dois contextos diferem substancialmente². Como contraceptivos, são usados como método anticoncepcional de rotina ou para anticoncepção de emergência.

Após uma relação sexual, os espermatozoides permanecem ativos no aparelho reprodutor feminino por até 5 dias, estando hábeis para fertilizar o ovócito. Por sua vez, um ovócito pode ser fertilizado com êxito em até 12 a 24 horas após sua liberação^{3,4,5}.

Com o objetivo de evitar uma gravidez não planejada nos dias que seguem a uma relação sexual desprotegida ou devido a falha de um outro método anticoncepcional, podem ser utilizados os chamados métodos contraceptivos de emergência ou pós-coito.

Os 5 principais métodos de contracepção de emergência são⁶:

- Dispositivo intrauterino de cobre (o procedimento de colocação deve ser feito em consultório) – deve ser implantado no útero em até 5 dias após a relação sexual desprotegida (taxa de gravidez após o uso é de aproximadamente 0,1%);
- Ulipristal – dose única de 30mg, por via oral, deve ser administrado em até 5 dias após a relação sexual desprotegida (taxa de gravidez após o uso é de aproximadamente 1,4%). No Brasil e nos EUA a venda é feita sob prescrição médica;
- Levonorgestrel – dose única de 1,5mg, por via oral, deve ser administrado em até 3 dias após a relação sexual desprotegida (taxa de gravidez após o uso é de aproximadamente 2%). No Brasil a venda é feita sob prescrição médica;
- Levonorgestrel – 0,75mg, por via oral, 2 vezes ao dia, com intervalo de 12 horas entre as doses, deve ser administrado em até 3 dias após a relação sexual desprotegida^a (taxa de gravidez após o uso é de aproximadamente 2%). Uso indicado para maio-

a Levonorgestrel também pode ser utilizado entre 72 horas e 96 horas após a relação sexual desprotegida (uso *off label*), mas sua eficácia diminui com o tempo⁷.

res de 17 anos. No Brasil e nos EUA a venda é feita sob prescrição médica;

- e. Método Yuzpe – dose variada, com aproximadamente 100µg de etinilestradiol + 0,5mg de levonorgestrel, duas vezes ao dia, com intervalo de administração de 12 horas entre as doses, deve ser administrado em até 3 dias após a relação sexual desprotegida (taxa de gravidez após o uso é de aproximadamente 2%). Uso *off label*.

Importante ressaltar que a contracepção de emergência não substitui o uso dos métodos contraceptivos de rotina, como por exemplo, os anticoncepcionais hormonais (usados por via oral e parenteral), o preservativo masculino e feminino, a tabela, entre outros⁶.

Em maio de 2009, o acetato de ulipristal foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA – *European Medicines Agency*)⁵. Em 2010, ulipristal foi aprovado pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA)¹ para comercialização nos Estados Unidos. Em novembro de 2015, o acetato de ulipristal foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para comercialização no Brasil⁸.

A avaliação e aprovação do ulipristal pela Agência Europeia de Medicamentos baseou-se em apenas 2 ensaios clínicos randomizados⁵ e não comparativos. A eficácia dos contraceptivos de emergência é estimada pela comparação do número de gestações que ocorreriam entre mulheres utilizando contracepção de emergência em relação ao número de gestações que ocorreriam sem o uso da contracepção de emergência⁹.

Ulipristal é um agonista/antagonista^b sintético da progesterona que age seletivamente no receptor expresso nos seres humanos, impedindo a ligação da progesterona. Quando administrado antes da ovulação, posterga a ruptura folicular e, portanto, atrasa ou inibe a ovulação. Adicionalmente, o acetato de ulipristal modifica o endométrio, o que contribui para a sua eficácia, pois impede a implantação do óvulo, caso tenha sido fecundado¹¹.

Vários estudos demonstraram forte evidência direta que ambos, ulipristal (UPA) e levonorgestrel (LNG) agem evitando ou atrasando a ovulação⁷.

A ovulação geralmente ocorre 13 a 16 horas após o pico de hormônio luteinizante (LH) e 24 a 26 horas após o pico de estradiol (E2). Durante o ciclo reprodutivo feminino, existe uma estreita “janela fértil” que geralmente se inicia 5 dias antes da ovulação, permanece durante o período ovulatório e finaliza 1 dia após a ovulação¹¹.

Para um efetivo bloqueio da ovulação, é necessário interromper o crescimento e/ou ruptura do folículo dominante, sobretudo quando este folículo atinge 18 a 20mm. A diferença entre os efeitos do UPA e do LNG na ovulação está em sua janela de ação. Quando o tamanho folicular é maior do que 18 mm, o LNG não é capaz de evitar a ovulação, enquanto o UPA age até antes do pico do LH, antes da ovulação¹².

Levonorgestrel é eficaz se administrado dentro de 72 horas (3 dias) após uma relação sexual desprotegida e pode também ser utilizado entre 72 e 96 horas após uma relação sexual desprotegida (uso *off label*), mas a sua eficácia diminui com o tempo. Ulipristal é efetivo se administrado dentro de 120 horas (5 dias) após uma relação sexual desprotegida⁷.

Estudo não-comparativo, com 1.533 mulheres, foi realizado com ulipristal de 30mg, administrado entre 48 e 120 horas após uma relação sexual desprotegida⁵. Como desfechos (resultados primários de eficácia) temos que, a taxa de gestação de 2,17% (IC 95% 1,49%-3,15%) com o uso do ulipristal foi menor do que a taxa de gestação esperada calculada que foi de 5,64%⁵. A taxa de gestação parece ser maior quando comparada indiretamente às taxas de gestação conhecidas entre 0 e 72 horas após uma relação sexual desprotegida em uso de levonorgestrel; embora os intervalos de confiança de 95% tenham se sobreposto, são comparáveis quando o levonorgestrel é usado 72 horas após uma relação sexual desprotegida⁵. Para o levonorgestrel, taxas de gestação em estudos publicados variam entre

b Ulipristal é um modulador do receptor de progesterona com efeitos antagonistas e parcialmente agonistas.

0,69% e 1,97% quando administrado 72 horas após uma relação sexual desprotegida. Depois de 72 horas (somente análises de subgrupo), há relato de que levonorgestrel tem uma queda na eficácia, e taxas de gestação entre 2,44% e 2,67% são observadas com o uso entre 72 e 120 horas após uma relação sexual desprotegida⁵.

Reações adversas notificadas para o acetato de ulipristal incluem dor abdominal e distúrbios gastrointestinais, como náusea e vômito. Outras reações incluem dor de cabeça, distúrbios do humor, sensibilidade nos seios, mialgia, dor nas costas e fadiga. Reações menos comumente notificadas incluem visão turva, vertigem e reações na pele, como acne, *rash*, prurido e urticária. Outras reações adversas notificadas e observadas com o uso contínuo incluem calores, cistos ovarianos funcionais, que usualmente desaparecem espontaneamente dentro de poucas semanas, e poucos casos de hemorragia uterina, associada com miomas uterinos, em mulheres com risco de excessivo sangramento. Aumento nos níveis sanguíneos de colesterol e triglicérides também tem sido notificado¹⁰.

Dismenorreia é comum depois de uma dose de acetato de ulipristal utilizado para contracepção de emergência. Distúrbios menstruais podem ocorrer, assim como irregularidades no ciclo menstrual: o próximo período menstrual, por exemplo, pode começar vários dias mais cedo ou mais tarde que o esperado, após uma única dose de ulipristal. Mudanças no endométrio e espessamento endometrial podem ocorrer em pacientes tratados de mioma uterino, com ulipristal. Contudo, estas mudanças são diferentes para a hiperplasia endometrial e reversíveis depois de terminado o tratamento. Espessamento endometrial, que persiste por 3 meses após o término do uso de ulipristal e retorno da menstruação, deve ser investigado¹⁰.

Suspeita de gravidez deve ser excluída, antes do uso de acetato de ulipristal para contracepção de emergência¹⁰.

Um artigo relata as principais reações adversas ao ulipristal notificadas pós-comercialização¹³. Um total de 533 mulheres experimentaram 1.049 reações adversas. As reações mais frequentes (n, %) foram gestações (282, 6.8%), náusea, dor

abdominal e vômito (139, 13,3%), dor de cabeça, tontura (67, 6,4%), e metrorragia, atraso menstrual e sintomas nos seios (84, 8,0%). Incluindo dados de ensaios clínicos, 376 gestações foram notificadas no total, 232 (62%) com um desfecho conhecido; 28 nascidos vivos, 34 abortos espontâneos, 151 abortos induzidos, 4 gestações ectópicas e 15 que estiveram em curso¹³.

Levonorgestrel tem como reações adversas acne, dor abdominal (uso por via intrauterina e via oral), náusea (uso por via intrauterina e via oral), tontura, dor de cabeça (uso por via intrauterina e via oral), enxaqueca, sangramento vaginal anormal (uso do dispositivo intrauterino Skyla® nos primeiros 90 dias), amenorreia (uso dos dispositivos intrauterinos Skyla®, Mirena® e Liletta®), sangramento entre os ciclos menstruais (uso do dispositivo intrauterino Mirena®), sensibilidade nos seios (uso por via intrauterina e via oral), cisto nos ovários, corrimento vaginal (uso do dispositivo intrauterino Mirena®), distúrbios menstruais, hipomenorreia (uso do dispositivo intrauterino Mirena®), menorragia (uso do dispositivo intrauterino Mirena®), dor na pélvis, vulvovaginite (uso por via intrauterina), fadiga¹¹.

Ulipristal e levonorgestrel têm eficácia similar, porém o levonorgestrel já está no mercado há cerca de 30 anos, tendo um perfil de segurança melhor conhecido.

Referências bibliográficas

1. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Harrison Medicina Interna. 18ª. Vol. 1. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2013. 1341 p.
2. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006.
3. Cheng L, Gülmezoglu AM, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PFA. Interventions for emergency contraception (Review). Cochrane Libr [Internet]. 2008 [citado 21 de julho de 2016]; Disponível em: <http://www.who.int/entity/rhl/reviews/langs/CD001324.pdf>
4. Anticoncepção de emergência: perguntas e respostas para profissionais de saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2005.
5. European Medicines Agency. CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Ellaone® [Internet]. 2009. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf

6. Allen C, Evans G, Sutton EL. Pharmacologic Therapies in Women's Health: Contraception and Menopause Treatment. *Med Clin North Am.* julho de 2016;100(4):763–89.
7. BMJ Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. Vol. 65ª ed. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2013.
8. Portal I-Helps 3.0. His-Pros Medicamentos: histórico de registro de medicamentos. [Internet]. São Paulo: Optionline - Health Environment Legal Prevention & Safety; Disponível em: <http://www.i-helps.com>
9. Group ECW, Group ECW, Baird DT, Cameron S, Evers JLH, Gemzell-Danielsson K, et al. Emergency contraception. Widely available and effective but disappointing as a public health intervention: a review. *Hum Reprod.* 11 de fevereiro de 2015;dev019.
10. Truven Health Analytics. *Martindale Micromedex®* [Internet]. Estados Unidos: MICROMEDEX; Disponível em: www.micromedexsolutions.com
11. *Drugdex System® Micromedex®* [Internet]. Estados Unidos: MICROMEDEX; Disponível em: www.micromedexsolutions.com
12. Rosato E, Farris M, Bastianelli C. Mechanism of Action of Ulipristal Acetate for Emergency Contraception: A Systematic Review. *Front Pharmacol.* 2015;6:315.
13. Levy DP, Jager M, Kapp N, Abitbol J-L. Ulipristal acetate for emergency contraception: postmarketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception.* maio de 2014;89(5):431–3.