

Benefícios não contraceptivos do Yasmin®

ADOLFO FIORENZANO (UNIPAR)¹
CARLA CRISTINA MARASCHIM (FARMACÊUTICA)²
DAYANNA CAMBRUZZI (FARMACÊUTICA)²
FERNANDA KROETZ (FARMACÊUTICA)²
LIA MARA SANTANA VILARINO (FARMACÊUTICA)²
ROBERTO BARBOSA BAZOTTE (UEM)³

RESUMO

O componente progestínicos dos contraceptivos hormonais se caracteriza por apresentar efeito mineralocórticoide cuja principal consequência é a retenção de líquido. O Yasmin® é um contraceptivo hormonal oral combinado cujo componente progestínico, ou seja, a drospirenona, se diferencia dos demais progestínicos por apresentar efeito antimineralocorticóide. Assim, além da contracepção, ocorre diminuição na retenção hídrica. Esta particularidade contribui para o alívio dos sintomas pré-menstruais e ganho de peso associadas ao acúmulo de líquidos observados com os demais contraceptivos. Existe ainda benefícios adicionais destacando-se melhora nas afecções dermatológicas (acne, pele oleosa, seborréia) relacionadas ao hiperandrogenismo. Assim, podemos concluir que a substituição de um contraceptivo hormonal oral monofásico tradicional pelo Yasmin® pode trazer benefícios adicionais para a usuária. Em particular aquelas que apresentam tensão pré-menstrual e afecções dermatológicas decorrentes do hiperandrogenismo.

Palavras-chave: Contraceptivo. Síndrome Pré-Menstrual. Yasmin®

¹ Professor Especialista UNIPAR - PR

² Farmacêuticas

³ Professor Doutor UEM - PR

INTRODUÇÃO

Os contraceptivos hormonais fazem parte de um grupo de medicamentos que vem sendo utilizados há cerca de 40 anos. Ao longo das últimas décadas as doses hormonais contidas nestes medicamentos foram consideravelmente reduzidas, sendo conseqüentemente melhor tolerados (RANG et al. 1997). Basicamente existem dois tipos principais de contraceptivos orais; os combinados que contém estrógenos e progestágenos e os isolados que contém apenas progestágenos (KULIER et al. 2004).

Entre os vários produtos disponíveis no mercado os preparados com baixa dosagem devem merecer preferência nas indicações por reduzirem a possibilidade de efeitos colaterais. Porém, o efeito mineralocórticoide dos progestínicos presentes nestas preparações acarretam retenção hídrica e conseqüentemente ganho de peso e agravamento dos sintomas da tensão pré-menstrual (TPM). A TPM refere-se as variações físicas e de humor, que surge dois a dez dias antes da menstruação e desaparecem no início desta, podendo estar relacionada com a queda da progesterona na fase pós ovulatória. Os sintomas da TPM são individuais podendo variar muito de mulher para mulher. Porém, os mais comuns são ansiedade, agressividade, irritabilidade, tensão nervosa, aumento de apetite, choro fácil, depressão, dores de cabeça e mamária, retenção hídrica e ganho de peso.

Por outro lado, parte dos sintomas de TPM anteriormente descritos são agravados pelo uso de contraceptivos hormonais, particularmente os relacionados à retenção hídrica (ganho de peso, tensão mamaria). Porém, com o surgimento do Yasmin®, contraceptivo oral combinado, composto de 30 mcg de etinilestradiol e 3 mg de drospirenona, abriu-se a possibilidade de este contraceptivo, em função da ação antimineralocorticoides da drospirenona, aliviar estes sintomas.

Para confirmar esta possibilidade, bem como outros possíveis efeitos não contraceptivos da drospirenona realizou-se um levantamento de todos os artigos científicos disponíveis no PubMed nos últimos anos cujas principais observações apresentaremos a seguir.

MÉTODO

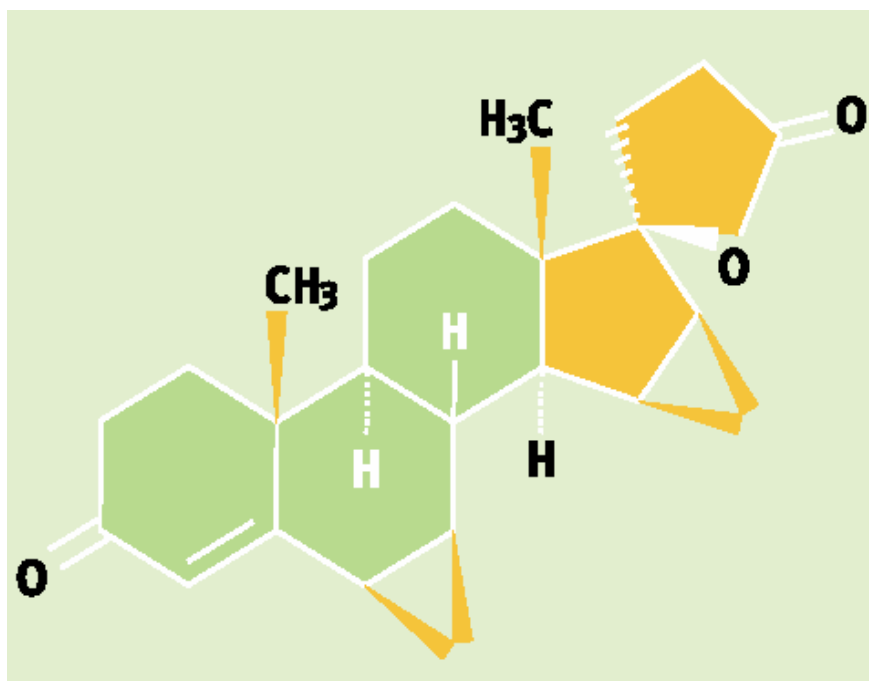
Utilizando se a palavra chave “drospirenone” encontramos 112 artigos científicos na base de dados do PubMed, abrangendo o período de 1995 a 2005.

Tendo como base o título e o resumo destes artigos foi possível traçar um perfil das propriedades biológicas da dropirenona cujos principais aspectos serão apresentados a seguir.

DESENVOLVIMENTO

Os contraceptivos hormonais, de uma maneira geral, possuem discreta atividade mineralocorticóide acarretando retenção de sódio e água, o que despertou interesse para o desenvolvimento de hormônios destituídos de atividade mineralocorticóide, porém, mantendo as propriedades contraceptivas (BOSCHITSCH et al. 2000).

Um caminho para alcançar esta possibilidade foi obtido com a observação de que algumas espironolactonas bloqueiam os efeitos dos mineralocorticóides. Estes estudos levaram ao desenvolvimento da drospirenona (vide estrutura química na figura a seguir), um progestágeno sintético com perfil semelhante à progesterona, com propriedade antimineralocorticóide e antiandrogênica (Elger et al. 2003); porém, destituída de atividade glicocorticóide (RUBIG, 2003). A drospirenona é o único progestágeno sintético que tem propriedades antimineralocorticóides (APTER et al. 2003).



FONTE: www.schering.com.br

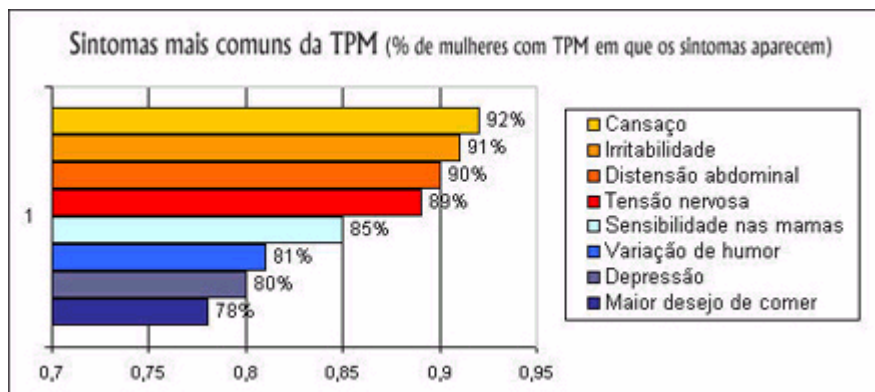
Os mineralocorticóides promovem retenção de sódio e água ao se ligarem a receptores mineralocorticóides (RM) citoplasmáticos com alta afinidade para a aldosterona nas células epiteliais na porção final do túbulo distal e tubo coletor. O RM é membro da super família de receptores para hormônios esteróides e 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, onde se liga a seqüências específicas de DNA que regulam a expressão gênica das denominados proteínas induzidas pela aldosterona (PIA) (OELKERS, 2004).

Agentes como espironolactonas, inibem de forma competitiva a ligação da aldosterona ao RM. Ao contrário do complexo RM-aldosterona, o complexo RM-espironolactona não é capaz de induzir a síntese de PIA. Como a espironolactona e outros agentes desta classe bloqueiam os efeitos da aldosterona, eles são referidos como antagonistas da aldosterona.

A drospirenona é um análogo da espironolactona que atua como antagonista da aldosterona com alta afinidade de ligação pelo RM,

apresentando em modelos animais e em humanos discreto efeito antimineralocorticoide (OELKERS, 2004).

Na TPM, que geralmente ocorre entre 2 e 10 dias que antecedem o início da menstruação ocorre aumento na retenção de líquido, acarretando vários sintomas físicos e emocionais, como: tumefação das mamas (mastalgia), retenção hídrica, cefaléia e alterações de humor (vide gráfico abaixo). Porém, estes efeitos não ocorrem com tanta intensidade nas mulheres que fazem uso deste medicamento devido às suas propriedades antimineralocorticóides.



FONTE: www.aborto.com.br

Acredita-se que aproximadamente 75% das mulheres possuem algumas alterações no período pré-menstrual, destas em 40% os sintomas interferem drasticamente no humor, comportamento e estado físico da mulher. Além do desconforto causado pela edema, a mesma síndrome pode afetar a função cerebral pelo acúmulo de líquido no tecido neural provocando até mesmo alteração do estado emocional. Nesse sentido o Yasmin® está sendo utilizado não somente como mais um contraceptivo oral mas também como um auxiliar no tratamento da síndrome pré-menstrual.

Paoleti et al. (2004) observaram melhoria no bem estar psicológico de pacientes usuárias de contraceptivos orais contendo drospirenona 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 contraceptivos orais contendo drospirenona. Além disso, o peso corporal permaneceu estável ou levemente reduzido durante o estudo. Estes resultados foram

atribuídos ao efeito antimineralocorticoide da drospirenona (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 drospirenona. Além da melhoria da sintomatologia pré-menstrual observou-se efeitos positivos no peso corporal (Boschitsch et al., 2000) e pressão arterial (ELGER et al. 2003).

Na mulher as lesões da acne, produção de oleosidade, e crescimento de cabelo na parte superior do lábio, queixo e tórax estão associadas ao hiperandrogenismo. A drospirenona também atua bloqueando os receptores de andrógenos (Thorneycroft et al., 2004) que reduz a queda de cabelo e outras condições dermatológicas relacionadas (seborréia e acne) em grau semelhante ao observado com o emprego da ciproterona (Van Vloten et al. 2002). Adicionalmente, drospirenona tem potência anti-androgênica facilitada pelo bloqueio ou deslocamento de andrógenos no sítio alvo do receptor (RUBIG, 2003).

Portanto, a drospirenona pode oferecer terapia hormonal útil em mulheres com desordens andrógeno-dependente e que também requerem contracepção.

Além disso, em pacientes portadoras de síndrome do ovário policístico associado ao hirsutismo ocorre melhora do quadro clínico relacionado ao hirsutismo (GUIDO et al. 2004).

CONCLUSÃO

Os estudos apontam que o Yasmin® pode ser utilizado como um importante auxiliar no tratamento do hiperandrogenismo e síndrome pré-menstrual devido ao seu efeito antiandrogênico e antimineralocorticoide. Contudo seu mais elevado custo em relação aos contraceptivos tradicionais limitam seu uso por mulheres de menor poder aquisitivo.

Outro fato relevante é que a despeito das propriedades antiandrogênicas e antimineralocorticoides da drospirenona, os efeitos colaterais relacionados à presença do estrógeno (maior risco de câncer de mama, enxaqueca, náuseas, gastrite) devem ser levados em conta. Em suma a despeito de todas as vantagens que esta nova formulação contraceptiva apresenta a regra geral continua prevalecendo: o uso de

contraceptivos traz prejuízos à saúde da mulher devendo ser utilizados o menor tempo possível dentro de uma visão de planejamento familiar. Ou seja, sua utilização deve estar restrita ao período em que a mulher esta definindo “quando ter” e “quantos ter”. Sendo que ao final deste período é aconselhável ao casal optar por métodos contraceptivos definitivos (laquedura, vasectomia).

REFERÊNCIAS

APTER, D. et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 8(1): 37-51, 2003.

BORENSTEIN, J. et al. Effect of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and drospirenone on premenstrual symptomatology and health-related quality of life. *J Reprod Med.*, 48(2): 79-85, 2003.

BOSCHITSCH, E. et al. The acceptability of a novel oral contraceptive containing drospirenone and its effect on well-being. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 5 Suppl 3: 34-40, 2000.

BROWN, C.; LING, F.; WAN, J. A new monophasic oral contraceptive containing drospirenone. Effect on premenstrual symptoms. *J Reprod Med.*, 47(1): 14-22, 2002.

ELGER, W. et al. Contraception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids*, 68(10-13): 891-905, 2003.

GUIDO, M. et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.*, 89(6): 2817-23, 2004.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica:** fundamentos da terapêutica racional. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

KULIER, R. et al. Effectiveness and acceptability of progestogens in combined oral contraceptives - a systematic review. *Reprod Health.*, 4 3;1(1): 1, 2004.

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

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

RUBIG, A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. *Climacteric*, 6 Suppl 3: 49-54, 2003.

VAN VLOTEN, W.A et al. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis*, 69(4 Suppl): 2-15, 2002.

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