



PROGRAMAS DE ACESSO PRECOCE A MEDICAMENTOS – CONCEITOS E MODO DE FUNCIONAMENTO

Com o avanço da tecnologia, são cada vez mais os medicamentos inovadores em desenvolvimento que podem ter um impacto imediato na vida dos doentes, com o aumento da sua sobrevivência e/ou qualidade de vida, sendo importante garantir a existência de mecanismos que promovam o acesso, o mais rapidamente possível, aos doentes que deles podem beneficiar.

De modo a acelerar o acesso aos medicamentos, têm vindo a ser implementados diferentes mecanismos, quer ao nível da União Europeia, quer a nível nacional. Para os novos medicamentos elegíveis para obtenção de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) através do procedimento centralizado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), podem ser considerados mecanismos como a avaliação acelerada, a AIM condicional e o uso compassivo. Mais recentemente, foi também lançado o esquema PRIME (*PRioritary MEDicines*), que visa promover e suportar o desenvolvimento célere de medicamentos que suprem necessidades médicas identificadas em doenças graves, que carecem de alternativas terapêuticas satisfatórias autorizadas.¹

A obtenção da AIM, independentemente do procedimento de aprovação, é a primeira condição para o acesso ao mercado, sendo posteriormente necessária, na maioria das vezes, a decisão sobre preço e financiamento para que o medicamento possa efetivamente chegar aos cidadãos que dele podem beneficiar. Atualmente, esta última avaliação é feita a nível nacional, num processo que aplica critérios clínicos e económicos, cujos procedimentos, tempos e parâmetros de decisão são diferentes em cada um dos países.

Em Portugal, a utilização precoce de medicamentos reveste-se de carácter excecional e necessita de autorização prévia por parte da agência reguladora, o INFARMED, I.P., estando enquadrada por diferentes peças legislativas. Existem diferentes vias que permitem

a utilização excecional de medicamentos em Portugal, sendo que o presente artigo tem como objetivo detalhar os Programas de Acesso Precoce (PAP).

ENQUADRAMENTO LEGAL DOS PAP EM PORTUGAL

O Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (Estatuto do Medicamento), na sua redação atual, estabelece que o INFARMED, I.P. pode autorizar a utilização de um medicamento que não possua qualquer outra autorização, através de uma Autorização de Utilização Excecional (AUE), desde que cumprindo determinadas condições, nomeadamente “*mediante justificação clínica, sejam considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa no conjunto de medicamentos com AIM*”. Importa salientar que a AUE não deverá ser concedida nos casos em que se trate de um medicamento experimental que ainda esteja a ser avaliado em ensaio clínico na indicação terapêutica em causa, ou exista um parecer desfavorável à utilização do medicamento por parte da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica.² O artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho (no qual foi criado o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde), na sua redação atual que lhe foi dada pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, estabelece que os medicamentos destinados ao tratamento em meio hospitalar não podem ser utilizados pelas entidades tuteladas pelo membro do Governo responsável pela área da Saúde sem que tenha sido celebrado contrato de avaliação prévia, podendo, no entanto, em casos excecionais, ser utilizados ao abrigo da AUE, nos termos previstos na alínea c) do n.º 1 do artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua atual redação. Ainda de acordo com o artigo 25.º do mesmo diploma, desde a data de concessão de AIM e durante o prazo legalmente previsto para o procedimento de avaliação

prévia, a cedência dos medicamentos objeto da AUE é efetuada ao abrigo de um PAP, nos termos previstos no Regulamento aprovado pelo Conselho Diretivo do INFARMED, I.P. Deste modo, sempre que se verifique a ausência de alternativa terapêutica em que o doente corra risco imediato de vida, ou de sofrer complicações graves, os hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) podem requerer ao INFARMED, I.P. autorização para utilização do medicamento, antes da finalização do processo de avaliação.^{3,4} A introdução formal do conceito de PAP em Portugal remonta ao ano 2014, aquando da publicação da Deliberação n.º 139/CD/2014, de 6 de novembro, que definiu os termos e procedimentos de autorização de PAP a medicamentos de uso humano, estabelecendo que os medicamentos poderiam ser fornecidos de modo gratuito às entidades do SNS.⁵ Esta deliberação foi posteriormente revista pela Deliberação n.º 80/CD/2017, de 24 de outubro.⁶

Os PAP apresentam como principais vantagens permitir que:

- os doentes, que de um modo geral não dispõem ou já esgotaram as alternativas terapêuticas disponíveis, ou que não são elegíveis para os ensaios clínicos a decorrer, possam beneficiar do medicamento com maior celeridade;
- os profissionais de saúde disponham de uma abordagem para condições raras, graves, debilitantes ou potencialmente fatais até então desprovidas de alternativas, ganhando experiência no manuseamento e gestão do medicamento, e conferindo maior segurança na sua utilização;
- o acesso à inovação seja assegurado aos cidadãos com isenção de custos para o SNS durante o prazo fixado para a tomada de decisão de financiamento;
- se proceda à recolha de dados adicionais, em contexto de mundo real, que podem apoiar a tomada de decisão.

Existem, naturalmente, desafios relacionados com a operacionalização dos PAP:

- do ponto de vista dos fabricantes, as diferentes legislações em vigor nos vários países podem ser uma dificuldade aquando do planeamento, aprovação, e implementação de um PAP, de modo a conseguir suprir as necessidades específicas de cada um dos mercados;
- estas mesmas discrepâncias podem potencialmente originar disparidades no acesso a este tipo de programas, dependendo do país onde os doentes vivem;
- tratamento de um número limitado e restrito de doentes.

IMPLEMENTAÇÃO DOS PAP A MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

A versão do regulamento que define os termos e procedimentos de autorização de PAP a medicamentos está em vigor desde 6 de novembro de 2017, aprovada em anexo à Deliberação n.º 80/CD/2017, de 24 de outubro.

O PAP a medicamentos permite que medicamentos sem AIM ou que, tendo já AIM, mas não dispondo ainda de decisão de avaliação prévia, possam ser utilizados no tratamento de determinadas patologias, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa. Nestes casos, é sempre necessária a apresentação de um pedido de AUE, que deve ser requerido pela instituição do SNS onde o medicamento vai ser utilizado.⁶

No regulamento encontram-se definidas as responsabilidades atribuídas, quer ao requerente do PAP, quer às entidades do SNS que submetem o pedido de AUE, nomeadamente no que diz respeito às condições de utilização, aos sistemas de vigilância e monitorização clínica, e à comunicação e registo de dados e informação.⁶

Os procedimentos específicos que norteiam a implementação do PAP dependem da existência ou não de AIM para um determinado medicamento, encontrando-se descritos na deliberação supramencionada.⁶ A Tabela 1 apresenta um resumo das principais diferenças relativamente

aos PAP pré-AIM e pós-AIM. Existem, no entanto, pontos comuns aos dois procedimentos, nomeadamente no que diz respeito a:

- informação do medicamento e rotulagem - o regulamento estabelece que devem ser redigidas em língua portuguesa, podendo ocorrer exceções, se devidamente justificadas;
- conteúdo da autorização que é comunicada ao requerente - devendo indicar, entre outros elementos, o número máximo de doentes a tratar, previsão das quantidades de medicamento a serem utilizadas, condições de utilização, prazo de vigência e condições de aquisição e fornecimento acordadas;
- prazos de aprovação - encontra-se definido que o INFARMED, I.P. dispõe de um prazo de 5 dias para se pronunciar acerca do pedido de PAP, ou solicitar esclarecimentos aos requerentes. Estes devem responder igualmente em 5 dias, sendo que o prazo para decisão final após receção dos elementos adicionais é também de 5 dias.

PAP pré-AIM⁶

No caso de um medicamento sem AIM em Portugal, a autorização de programa para a utilização precoce do medicamento fica condicionada à verificação de eficácia e segurança, demonstradas com base em resultados de ensaios clínicos precedentes, nomeadamente os realizados com vista a um pedido de AIM e desde que se possa presumir um benefício-riesgo favorável na utilização do medicamento. Uma vez que se trata de um medicamento que ainda não dispõe de avaliação e decisão de autorização de utilização por parte das entidades competentes, o requerimento para pedido de PAP é mais complexo, comparativamente com o requerimento necessário para medicamentos com AIM. Após submissão do requerimento, a avaliação fica a cargo da Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM) do INFARMED, I.P.

Importa notar que a autorização do PAP caduca após 6 meses, ou caso seja alcançado o número máximo de doentes previamente acordado.

PAP pós-AIM⁶

No caso de medicamentos com AIM sem decisão de avaliação prévia no SNS, ou para os quais ainda não tenha sido solicitada esta avaliação, a existência de um PAP permite a aquisição da tecnologia por parte das entidades do SNS, sendo os medicamentos em regra cedidos à entidade hospitalar isentos de encargos, desde a data de concessão da AIM e durante o prazo legalmente previsto para o procedimento de avaliação prévia.⁶

O prazo de isenção de encargos para o SNS não pode ultrapassar o limite máximo de 210 dias de calendário para os medicamentos cuja denominação comum internacional (DCI) ou indicação terapêutica ainda não esteja comparicipada, ou ainda não disponha de autorização de utilização nas instituições do SNS, mediante avaliação prévia.⁶

Do requerimento apresentado pelo titular de AIM devem constar, entre outros, o número de registo, o racional para utilização do medicamento no âmbito do PAP, a população-alvo, o número máximo de doentes a tratar com a devida justificação, e o prazo do programa. A avaliação é da Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS) do INFARMED, I.P. Relativamente aos prazos para aprovação do PAP, caso se comprove a urgência por questões de risco de vida iminente, existe uma redução de 5 dias para 24 horas.⁶

A população de doentes que são elegíveis para receber terapêutica ao abrigo do PAP pode ser diferente da população abrangida pela indicação terapêutica aprovada em sede de AIM, uma vez que poderão ser aplicadas restrições de modo a cumprir os requisitos legais de ausência de alternativa terapêutica e risco imediato de vida ou de complicações graves.⁶

A autorização do PAP caduca quando decorrido o prazo para o procedimento de avaliação prévia, quando atingido o número máximo de doentes acordado, no final do prazo superior proposto pelo requerente e autorizado pelo INFARMED, I.P., ou quando haja decisão final de financiamento.⁶

TABELA 1 - RESUMO DAS PRINCIPAIS DIFERENÇAS RELATIVAMENTE AOS PAP PRÉ-AIM E PÓS-AIM.

	PAP pré-AIM	PAP pós-AIM
Requerimento	Mais complexo, devendo ser acompanhado de elementos e documentos, como por exemplo e quando aplicável, o dossier de medicamento, autorização de fabrico/certificado de Boas Práticas de Fabrico, consentimento informado devidamente aprovado.	Mais simples, atendendo à avaliação e autorização realizadas previamente pelas entidades regulamentares.
Entidade responsável pela avaliação do pedido	INFARMED, I.P. - Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)	INFARMED, I.P. - Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS)
Prazo do programa	A autorização caduca no prazo de 6 meses ou caso seja alcançado o número de doentes previsto	A autorização caduca quando decorrido o prazo para o procedimento de avaliação prévia, no final do prazo proposto pelo requerente e autorizado pelo INFARMED, I.P., caso o número de doentes seja atingido, ou quando haja decisão final de financiamento.

Após a aprovação do PAP, que funciona como uma espécie de “programa chapéu”, é necessário que os pedidos de AUE para um doente específico, ao abrigo do referido programa, sejam requeridos pelos hospitais do SNS, após avaliação por parte da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), mediante descrição da história clínica e fundamentação da imprescindibilidade do tratamento. A submissão do pedido de AUE é realizada na plataforma eletrónica SIATS.

Um ponto importante, e que importa realçar, é a aplicação das regras e responsabilidades em matéria de farmacovigilância aos medicamentos autorizados no âmbito de um PAP. O regulamento estabelece ainda os critérios que podem levar à suspensão ou revogação da autorização do acesso precoce.

ANÁLISE DA INFORMAÇÃO DISPONÍVEL PUBLICAMENTE SOBRE OS PAP EM PORTUGAL

A informação relativa aos PAP em Portugal encontra-se disponível para o público em geral no *website* do INFARMED, I.P.,⁷ detalhando o nome do medicamento, a DCI, a decisão sobre o PAP, a data da decisão, a população-alvo/ indicação terapêutica em que foi aprovado/ indeferido o programa, o número de doentes incluídos, e outras condições/ observações (onde geralmente consta a informação sobre a gratuidade do programa e a justificação para o indeferimento, caso seja aplicável).

Uma análise à informação que foi disponibilizada publicamente no *website* desde 2017, realizada a 4 de janeiro de 2024 e que poderá contar com ligeiras lacunas de informação, contou com um total de cerca de 290 programas avaliados e mostrou uma taxa de aprovação média de aproximadamente 76,5%. Ainda relativamente ao sentido da decisão, aproximadamente 18,5% dos programas foram indeferidos, e os restantes apresentavam como decisão a informação “não aplicável” (no *website* é referido que esta menção se aplica a um PAP cuja avaliação de enquadramento no atual contexto foi realizada sem que tenha existido submissão por parte do titular da AIM). As decisões de indeferimento e de “não aplicável” têm geralmente por base o fundamento de ter sido “considerado que a situação clínica em que é proposta a utilização do fármaco não se inscreve no quadro legal para o qual foi criada a exceção contemplada pelo artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua atual redação”.

Foi ainda realizada uma análise da informação disponível relativamente à classificação farmacoterapêutica dos PAP avaliados, sendo que uma expressiva maioria (mais de 70%) dos medicamentos pertencia ao Grupo 16 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores (que inclui medicamentos citotóxicos, hormonas e anti-hormonas, e imunomoduladores). As restantes classes com maior número de pedidos de PAP, todas com 4% do número total,

foram: Grupo 2 - Sistema Nervoso Central, Grupo 4 - Sangue, Grupo 5 - Aparelho respiratório, e Grupo 11 - Nutrição e metabolismo. De referir que dentro do Grupo 16, aproximadamente 70% das indicações terapêuticas eram na área da Oncologia, correspondendo a um pouco mais de metade de todos os programas submetidos.

Estratificando o total de programas submetidos por ano em que foi tomada a decisão, verifica-se que existiu um aumento do número de PAP submetidos para avaliação desde 2017 até 2022, tendo ocorrido uma diminuição no ano de 2023.

Os PAP constituem, assim, um mecanismo de acesso fundamental e impactante, que permite que pessoas com doenças progressivas e sem alternativas terapêuticas, cujo tempo é um fator determinante para o início do tratamento, e doentes em risco de vida, tenham a oportunidade de beneficiar de medicamentos ainda numa fase precoce do seu ciclo de vida que, de outro modo, ainda não se encontram amplamente disponíveis no mercado.

ANDRÉ PESTANA ANDRADE
Farmacêutico
Especialista em Assuntos Regulamentares

ANDREIA MOURO FONSECA
Farmacêutica
Especialista em Assuntos Regulamentares

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Support for early access. European Medicines Agency [acedido a 15 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/support-early-access>.
2. Regime jurídico dos medicamentos de uso humano. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30.
3. Procede à criação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde. Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Diário da República n.º 105/2015, Série I de 2015-06-01.
4. Altera o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde. Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro. Diário da República n.º 173/2017, Série I de 2017-09-07.
5. Regulamento relativo ao programa para acesso precoce a medicamento. Deliberação n.º 139/CD/2014, de 6 de novembro [acedido a 15 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Delib_139_2014.pdf/5247539-7520-496f-b81e-c39b95439309?version=1.0
6. Programa de acesso precoce a medicamentos (PAP) para uso humano sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal. Deliberação n.º 80/CD/2017, de 24 de outubro [acedido a 15 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1879017/Deliberaçao_80_CD_2017.pdf/46985c5a-ac69-4bdd-83f2-f678ef5afca6
7. Lista dos PAP [Programa de acesso precoce a medicamentos] [acedido a 15 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos>

CONTRACEÇÃO HORMONAL ORAL - NOVIDADES

Desde os tempos antigos, quando se utilizavam métodos naturais e rudimentares, até aos avanços modernos na medicina e na tecnologia, os métodos contraceptivos têm evoluído de forma significativa. Permitindo ter controlo sobre a saúde reprodutiva, a contraceção não só dá a liberdade de escolher quando ter filhos, mas também pode ajudar a prevenir gravidezes não planeadas e reduzir o risco de abortos inseguros. Em muitos casos, a contraceção também pode ser usada para gerir condições médicas, como a síndrome do ovário poliquístico, a endometriose e a dismenorria.

No século XX, a introdução da pílula contraceptiva marcou um ponto de viragem significativo, oferecendo às mulheres um método eficaz e reversível de controlo da fertilidade. Desde então, os métodos contraceptivos hormonais têm sido uma área importante de pesquisa e desenvolvimento, com o aparecimento de novas vias de administração, que deram às mulheres mais opções para escolher o método que melhor se adapta às suas necessidades e estilos de vida, mas também com o foco na melhoria da segurança e redução dos efeitos secundários, com o desenvolvimento de novas moléculas e novas associações de fármacos. Mais recentemente tem-se assistido a uma aposta no desenvolvimento de métodos contraceptivos hormonais masculinos, que têm apresentado resultados promissores em diversos ensaios clínicos e oferecem aos homens mais controlo sobre a sua fertilidade e tornam a responsabilidade da contraceção mais igualitária.

CONTRACEÇÃO HORMONAL FEMININA

A contraceção hormonal feminina baseia-se na utilização de estrogénios e/ou progestativos para o controlo do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, impedindo a ovulação, e para induzir alterações na secreção cervical e no endométrio, tornando o muco cervical mais espesso e menos favorável aos espermatozoides e impedindo o desenvolvimento da fase proliferativa do endométrio.

Atualmente, estão disponíveis diferentes métodos contraceptivos hormonais, com diferentes composições, diferentes vias de administração e diferentes durações de ação que podem ser escolhidos de forma individualizada, atendendo à história clínica, estilo de vida e preferências da mulher (Tabela 1). A via oral, pela acessibilidade e comodidade de utilização, continua a ser uma das mais utilizadas na contraceção e aquela em que tem havido mais desenvolvimentos.

Existem dois grandes tipos de formulações para contraceção hormonal oral: a contra-

TABELA 1 - CONTRACEÇÃO HORMONAL

Contraceção hormonal combinada	oral	ver Tabela 2	
	transdérmica	Etinilestradiol + Norelgestromina	
	vaginal	Etinilestradiol + Etonogestrel	
Contraceção progestativa	oral	Desogestrel	
		Drospirenona	
	Métodos contraceptivos reversíveis de longa duração (LARCs)	injetável	Medroxiprogesterona
		subcutânea	Etonogestrel*
Intrauterina		Levonorgestrel	
Contraceção de emergência	oral	Levonorgestrel	
		Acetato de ulipristal	

*Etonogestrel é o metabolito ativo do desogestrel

ção hormonal combinada (CHC), na qual se associa um estrogénio e um progestativo (Tabela 2); e a contraceção hormonal progestativa, composta apenas por um progestativo, o desogestrel ou a drospirenona.

CONTRACEÇÃO HORMONAL COMBINADA

A principal ação da CHC é a supressão da ovulação. O progestativo previne o aumento da hormona luteinizante, necessária para a ovulação, mas também torna o muco cervical mais espesso, diminui a motilidade tubária, tornando o ambiente menos favorável aos espermatozoides, e impede o desenvolvimento da fase proliferativa do endométrio, tornando-o menos receptivo à implantação. O estrogénio aumenta a eficácia contraceptiva, inibindo a libertação da hormona folículo-estimulante na hipófise, impedindo o desenvolvimento do folículo dominante e melhorando o controlo do ciclo, estabilizando o endométrio e minimizando hemorragias irregulares.¹

Atualmente, em Portugal, os progestativos usados em contraceção são derivados da 19-nortestosterona, da 17OH-progesterona e da espironolactona, que podem ser classificados em “gerações”, de acordo com a sua entrada no mercado. Consoante os recetores em que atuam preferencialmente, os progestativos apresentam diferentes ações, sendo os seus efeitos androgénicos, antiandrogénicos e antimineralocorticóides os responsáveis pelos seus benefícios não contraceptivos, mas também pelos seus efeitos secundários mais comuns (Tabela 3).²

As formulações mais recentes têm perfis farmacológicos melhorados, tendencialmente com menor atividade androgénica, o que se reflete numa redução dos efeitos secundários androgénicos mais comuns como a acne, o hirsutismo e a alopecia. A ciproterona, o dienogest e a drospirenona, pelos seus efeitos antiandrogénicos, são muitas vezes escolhidas em mulheres com acne, para o seu tratamento.^{3,4} O gestodeno e a drospirenona apresentam uma ação antimineralocorticoide, diminuindo a retenção de sódio e, por isso, reduzindo o edema, o que pode ter um impacto ligeiro na diminuição de peso.⁵

Devido à diminuição da proliferação endometrial induzida pelas formulações mais recentes, pode não existir hemorragia de privação no final de cada ciclo, o que atualmente é visto por muitas mulheres como uma grande vantagem.⁵

Em relação aos estrogénios, podem ser utilizadas quatro moléculas diferentes, o etinilestradiol (EE), o estradiol (E₂), o valerato de estradiol (E₂V) e o estetrol (E₄).

O etinilestradiol (EE) é um estrogénio sintético de elevada potência sob o ponto de vista biológico, que faz parte da composição da maioria dos contraceptivos orais combinados (COC). Embora seja considerado seguro em doses inferiores a 50 µg, os seus efeitos ao nível cardiovascular, principalmente os seus efeitos hemostáticos, com ativação de fatores de coagulação e consequente risco tromboembólico, têm levado a uma redução progressiva na dose utilizada,^{1,6} existindo atualmente em Portugal

TABELA 2 - CONTRACEÇÃO HORMONAL COMBINADA ORAL

			Estrogénio			
			Etinilestradiol	Estradiol	Valerato de estradiol	Estetrol
Progestativo	Derivados da 19-nortestosterona	2ª geração	Levonorgestrel	X		
		3ª geração	Gestodeno	X		
			Desogestrel	X		
		4ª geração	Dienogest	X		X
	Derivados da 17-OH-progesterona	N/C	Ciproterona	X		
		N/C	Cloromadinona	X		
		N/C	Nomegestrol		X	
Derivados da espironolactona	4ª geração	Drospirenona	X		X	

N/C - não classificado; Etonogestrel é o metabolito ativo do desogestrel

fórmulas com dosagens entre 40 µg e 15 µg.⁷ Apesar de ser cada vez mais debatido o papel dos progestativos utilizados no risco tromboembólico dos COC, com alguns estudos a demonstrar que as pilulas de terceira geração, com gestodeno ou desogestrel, estão associadas a um risco tromboembólico superior ao das pilulas de segunda geração, com levonorgestrel,⁸⁻¹⁰ e outros estudos a questionar algumas fragilidades e possíveis vieses para estas conclusões,^{11,12} os investigadores concordam que efetivamente existe uma forte associação entre a dose de EE utilizada e o risco de tromboembolismo venoso e que, mesmo doses muito baixas de EE, afetam negativamente os parâmetros hemostáticos.^{8,13} Por este motivo, têm havido

várias tentativas de substituir o EE por estrogénios menos potentes, com melhores perfis de segurança, mas com a mesma capacidade de controlar satisfatoriamente o ciclo menstrual. Assim, surgiram no mercado o 17β-estradiol (E₂) sintético, idêntico ao estrogénio endógeno produzido nos ovários de mulheres pré-menopáusicas, e o seu profármaco, o valerato de estradiol (E₂V). Sendo menos potente que o EE, o E₂ parece ter menos efeitos metabólicos e um perfil de segurança melhor, embora tenha sido inicialmente associado a um menor controlo do ciclo, com hemorragias menos previsíveis. A sua associação com o nomegestrol pareceu contornar esta questão.¹⁴ Mais recentemente, surgiu o estetrol (E₄), sin-

teizado exclusivamente pelo fígado fetal durante a gravidez, que além de um perfil de segurança melhorado apresenta benefícios não-contracetivos, como o controlo de peso e efeitos favoráveis na pele.¹⁵

EE, E₂ e E₄ – diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas

Os efeitos do EE, E₂ e E₄ devem-se à sua interação com os recetores de estrogénio (RE) do tipo α e β. Estas isoformas têm uma distribuição tecidual diferente, quer no trato reprodutivo quer noutros tecidos, como por exemplo, ossos, endotélio vascular, fígado, sistema nervoso central e trato gastrointestinal. Os efeitos metabólicos dos estrogénios,

TABELA 3 - EFEITO DOS PROGESTATIVOS NOS RECETORES HORMONAIIS

			Efeito androgénico	Efeito antiandrogénico	Efeito antimineralocorticoide	
Progestativo	Derivados da 19-nortestosterona	2ª geração	Levonorgestrel	+	-	-
		3ª geração	Gestodeno	+	-	+
			Desogestrel	+	-	-
		4ª geração	Dienogest	-	++	-
	Derivados da 17-OH-progesterona	N/C	Ciproterona	-	+++	-
		N/C	Cloromadinona	-	+	-
		N/C	Nomegestrol	-	+	-
Derivados da espironolactona	4ª geração	Drospirenona	-	+	+	

N/C - não classificado; Etonogestrel é o metabolito ativo do desogestrel; Adaptado de SPDC Consenso sobre Contraceção 2020²

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DOS COMPOSTOS ESTROGÉNICOS UTILIZADOS NA CONTRACEÇÃO HORMONAL

	Etinilestradiol (EE)	Estradiol (E ₂)	Estetrol (E ₄)
Potência	Aumenta significativamente as proteínas hepáticas sensíveis ao estrogénio	Menor efeito nas proteínas hepáticas sensíveis ao estrogénio que o EE	Potência mais baixa em comparação com EE e E ₂ , com um efeito hepático reduzido
Metabolismo	Cascata de hidroxilação	Cascata de hidroxilação extensa	Glucuronação
Biodisponibilidade	Moderada (40-45%)	Baixa (<5%)	Alta
Semivida	~ 5h-30h	~ 13h-20h	~ 28h
Controlo do ciclo	Doses < 20 µg podem ter um perfil hemorrágico imprevisível	Pode ter perfil hemorrágico imprevisível	Menos hemorragias não programadas que os restantes COC
Efeito na hemostase	Aumenta fatores de coagulação como a trombina, e reduz os mecanismos anticoagulantes	Ligeiras alterações na coagulação e parâmetros fibrinolíticos	Alterações mínimas em parâmetros hemostáticos, com impacto fraco em marcadores fibrinolíticos; nenhum impacto sobre geração de trombina.
Risco de tromboembolismo venoso (TEV)	Aumenta o risco de TEV devido aos seus efeitos na hemostase	Risco de TEV ligeiramente inferior ao EE	Dados insuficientes disponíveis sobre efeitos do E ₄ no risco de TEV a longo prazo

Adaptada de Stanczyk *et al.* (2024)¹⁵

nomeadamente a alteração do perfil lipídico, o aumento das enzimas hepáticas e a alteração na massa óssea resultam diretamente da sua ligação a estas isoformas.⁵ Desta forma, a diferente afinidade que o EE, o E₂ e o E₄ têm para os RE-α e RE-β reflete-se nos seus efeitos farmacológicos e efeitos secundários.

O EE tem uma afinidade de ligação ao RE-α duas vezes maior que a do E₂, enquanto a sua afinidade pelo RE-β é cerca de metade da do E₂. O E₄ tem menor afinidade de ligação aos RE do que E₂.

O EE é, dos três, a molécula mais potente, o que se reflete também no aumento significativo que induz nas globulinas hepáticas sensíveis ao estrogénio e no impacto nos fatores de coagulação, efeitos esses superiores aos demonstrados por E₂. Já o E₄ demonstrou ter um impacto muito reduzido nas proteínas hepáticas e nos parâmetros hemostáticos.

Outra diferença muito significativa entre as três é o metabolismo. O EE e o E₂ sofrem uma extensa hidroxilação por ação do Citocromo P450, dando origem a vários metabolitos ativos. Já o E₄ é metabolizado predominantemente por conjugação, dando origem a três metabolitos inativos.¹³⁻¹⁵

Uma sistematização das diferenças farmacológicas entre as três moléculas é apresentada na Tabela 4.

CONTRACEÇÃO PROGESTATIVA

Devido ao risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV), algumas mulheres devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos livres de estrogénios (nomeadamente de EE e E₂ - o E₄, uma vez que ainda não existem estudos a longo prazo, também não é aconselhado nesta população), nomeadamente:

- Mulheres com obesidade, tabagismo, história familiar de TEV ou doenças cardiovasculares;

- Mulheres no período pós-parto (<21 dias). Também as mulheres a amamentar devem evitar a CHC devido à diminuição da produção de leite induzida pelos estrogénios.² Assim, nesta população, os métodos progestativos são os mais indicados.

Em Portugal, para utilização oral, estão disponíveis duas formulações, ambas de toma contínua: o desogestrel na dose de 75 µg, 28 comprimidos; e a drospirenona na dose de 4 mg em regime 24 + 4 comprimidos (24 comprimidos com 4 mg de drospirenona e 4 comprimidos placebo).^{16,17} Por não ter a associação com o estrogénio, este método tem sido caracterizado por um menor controlo do ciclo, com um padrão de hemorragia muito variável.

O desogestrel foi durante muitos anos o único progestativo oral comercializado em Portugal. É um derivado da 19-nortestosterona com ação antiestrogénica, androgénica e glucocorticoide. Apesar da sua ação androgénica, uma vez que é utilizado em doses baixas e induz um bloqueio gonadotrópico, com conseqüente redução na produção de testosterona ovariana, raramente induz acne ou hirsutismo.¹⁸ A sua utilização está associada a padrões de hemorragia muito variáveis, desde a amenorreia até hemorragias frequentes e irregulares. No entanto, a frequência da perda (persistente e/ou prolongada) e o *spotting* tendem a diminuir com o tempo de utilização do contraceptivo. Outro ponto importante na toma de desogestrel é a importância da adesão à terapêutica pela mulher, uma vez que esquecimentos com mais de 12 horas estão associados a um maior risco de ovulação e conseqüentemente à perda de eficácia contraceptiva.¹⁹

A drospirenona, mais recentemente comercializada no nosso país, é um derivado da espironolactona, com ação antiandrogénica e antiminerlocorticoide. Desta forma, pode apresentar vantagens teóricas na melhoria da acne, na redução do peso (devido ao seu efeito diurético) e na melhoria da síndrome pré-menstrual.^{18,20} O facto de ser utilizado na apresentação 24 comprimidos com 4 mg de drospirenona + 4 comprimidos placebo torna a hemorragia previsível, no intervalo placebo. Ainda assim, mesmo durante o período de toma dos comprimidos com drospirenona, o controlo do ciclo reportado pelas mulheres é mais favorável.¹⁹ Por outro lado, mesmo com este intervalo de 4 dias na administração do princípio ativo, a inibição da ovulação foi mantida, o que oferece às mulheres uma flexibilidade na hora da toma semelhante à CHC. Esta propriedade distingue esta nova geração de contraceptivos progestativos, permitindo a mesma janela de segurança que a CHC, sendo que apenas um esquecimento superior a 24 horas pode pôr em causa a eficácia contraceptiva.²¹ Uma sistematização das diferenças farmacológicas entre as duas moléculas é apresentada na Tabela 5.

Agradecimentos

Um agradecimento especial a toda a equipa do CIM que colaborou de forma ativa na pesquisa bibliográfica para este artigo.

ANA CABRAL^{1,2}

1 - Laboratório de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra.

2 - Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Coimbra.

TABELA 5 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DOS PROGESTATIVOS UTILIZADOS NA CONTRACEÇÃO HORMONAL ORAL

	Desogestrel	Drospirenona
Atividade antiestrogénica	+	+
Atividade androgénica	+	-
Atividade antiandrogénica	-	+
Atividade glucocorticoide	+	-
Atividade antimineralocorticoide	-	+
Biodisponibilidade	Após ser convertido a etonogestrel - 70%	76%
Metabolização	Metabolizado pelas isoenzimas do citocromo P450 e posteriormente conjugado	Metabolizada sem o envolvimento do sistema P450
Esquecimento	> 12 horas de atraso	> 24 horas de atraso
Controlo do ciclo	Padrão de hemorragia não previsível	Hemorragia tendencialmente previsível e cíclica

Machado *et al.* (2022)¹⁸, RCM Cerazette^{®22}, RCM Slinda^{®23}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kiley J, Hammond C. Combined oral contraceptives: a comprehensive review. *Clin Obstet Gynecol.* 2007 Dec;50(4):868-77.
- Sociedade Portuguesa da Contraceção, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. Consenso sobre Contraceção 2020. 2020 [15-03-2024]. Disponível em: https://www.spdc.pt/images/SPDC_Consensos_2020_novo_21julho2021_digital_book_website.pdf
- Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gulmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11(5):CD004861. doi: 10.1002/14651858.CD004861.pub2.
- Williams NM, Randolph M, Rajabi-Estarabadi A, Keri J, Tosti A. Hormonal Contraceptives and Dermatology. *Am J Clin Dermatol.* 2021 Jan;22(1):69-80. doi: 10.1007/s40257-020-00557-5.
- Brunton LL, Chabner B, Goodman LS, Knollmann BC. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 12th ed: New York, McGraw-Hill Medical, 2011.
- Sitruk-Ware R. Hormonal contraception and thrombosis. *Fertil Steril.* 2016 Nov;106(6):1289-94. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.039.
- INFOMED. Base de dados de medicamentos de uso humano (etinilestradiol). Infarmed; [04-03-2024]; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009 Aug 13;339:b2921. doi: 10.1136/bmj.b2921.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ.* 2009 Aug 13;339:b2890. doi: 10.1136/bmj.b2890.
- Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *Eur J Endocrinol.* 2014 Dec;171(6):R221-30. doi: 10.1530/EJE-14-0527.
- Reid RL, Westhoff C, Mansour D, de Vries C, Verhaeghe J, Boschitsch E, *et al.* Oral contraceptives and venous thromboembolism consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2010 Jul;36(3):117-22. doi: 10.1783/147118910791749425.
- Shapiro S, Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2010 Jan;36(1):33-8. doi: 10.1783/147118910790291037.
- Stanczyk FZ, Winer SA, Foidart JM, Archer DF. Comparison of estrogenic components used for hormonal contraception. *Contraception.* 2024 Feb;130:110310. doi: 10.1016/j.contraception.2023.110310.
- Ågren U, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala M, Rautiainen H, Sommer W, *et al.* Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011;16(6):444-57. doi: 10.3109/13625187.2011.604450.
- Palma F, Pacheco A, Costa A, Rebelo C, Bombas T. Estetrol/Drospirenona - an advance on CHC with ethinyl estradiol? *Acta Obstet Gynecol Port.* 2023;17(4):278-86.
- INFOMED. Base de dados de medicamentos de uso humano (desogestrel). Infarmed; [05-03-2024]; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- INFOMED. Base de dados de medicamentos de uso humano (drospirenona). Infarmed; [05-03-2024]; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- Machado R, Politano C. Progestogen-only oral contraceptives. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(4):442-8. doi: 10.1055/s-0042-1748754.
- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. FSRH Guideline (August 2022) Progestogen-only Pills. *BMJ Sexual & Reproductive Health.* 2022;48(Suppl1). doi: 10.1136/bmj.srh-2022-PoP.
- Kubba A, Gemzell-Danielsson K, Palacios S, Wiegatz I, Grandi G, Colli E, *et al.* The drospirenone (DRSP)-only pill: clinical implications in the daily use. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2023 Feb;28(1):36-43. doi: 10.1080/13625187.2022.2164186.
- Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D, Colli E, Skouby S. Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. *Contraception.* 2016 Apr;93(4):303-9. doi: 10.1016/j.contraception.2015.12.007.
- INFARMED IP. Resumo das características do medicamento: Cerazette 75 microgramas comprimidos revestidos por película. 2021 [15-03-2024]; Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
- INFARMED IP. Resumo das características do medicamento: Slinda 4 mg comprimidos revestidos por película 2022 [15-03-2024]; Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.

FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretor: Helder Mota Filipe. Conselho Editorial: Ana Paula Mendes (editora); Ana Cabral; Aurora Simão; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; João Gonçalves; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; Rita Oliveira; Rute Varela e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 - 1169-075 Lisboa - WWW.ORDEMARMACEUTICOS.PT. ISSN: 2184-9072