



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Aline Santiago Luiz
Ana Paula Nascimento
Anthony de Freitas de Sousa
Ashiley Lacerda Ribeiro
Bárbara Polli
Brhayan Decosta da Silva
Bruno Eduardo Lara da Silva
Camila Barcellos
Carolina Bonatto do Amarante
Carolina Zanfir Ferreira
Caroline dos Passos
Christofer Adiel Bernstein
Daniela Vargas de Souza
Danielle Mattos Pereira
Débora Milene Ferreira Alves
Diéssy dos Santos Borniger
Eduardo Rockenbach Cidade
Eduardo Stürmer da Silva
Eric do Nascimento Sutil
Felipe Brittes Rott
Felipe Jung Spielmann
Felipe Schütz
Fernanda Engel Gandolfi
Gabriel Schuch Schulz
Guilherme Fernandes Gonçalves
Guilherme Gonzaga Vaz
Gustavo Guimarães
Gustavo Hauenstein
Haniel Bispo de Souza Maranhão
Hellen Dittrich de Assis
Hilter Martin Silva Peña
Igor Ongaratto Scherer

Isabel Meneghetti Coimbra
Isabela Abreu Brinckmann
Isabela Lazzarotto
Ismael Roque Pereira
Jeovana Ceresa
Jéssica Limana
Joanna Thayná C. Lopes Gonçalves
Josué Faustini Centenaro
Juliana Barros Rodrigues
Julio Cesar F. Bertoloto
Kandara Caroline Borges Souto
Laércio Araújo
Laís Santos Dias Gomes
Larissa Horos Bueno
Laura Chuang
Laura Ferrarese Brum
Laura Fontana Steinmetz
Lia Grub Becker
Lucas França Viana
Lucas Uglione da Ros
Marcelo Garroni
Marcelo Henrique Machado
Maria Isabel Schreiber
Mayra Angélica de Souza Antunes
Milena Nunes Pinto
Nicole Mastella
Paola Andressa Ribas
Patrícia Gabriela Riedel
Pedro Henrique Vargas Jesus
Pedro Roberto Bandeira Garcia
Rafael Lopes da Rosa
Renata Fogaça Borges
Ricardo Horn Oliveira

Rodrigo Martins Teixeira
Rosa Maria Moreno Barbosa
Stefon Kareem de Coteau
Thiago Bastos Vasconcelos
Victor Matheus O. Marques
Vinícius Lovison
Vitória Fedrizzi Sakai
Monitores PPSM 2021/2
Ariadne Garcia Leite
Arthur Becker Simões
Giovanna Sandi Maroso
Juliana da Silva Uhlmann
Júlia Stüker
Laura Motta Bellan
Leticia Zanotelli Fernandes
Professores
Adriani Oliveira Galão
Ana Selma Bertelli Picoloto
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Eduardo Pandolfi Passos
Helena von Eye Corleta
Janete Vettorazzi
Jaqueline Neves Lubianca
João Sabino da Cunha Filho
José A. de Azevedo Magalhães
José Geraldo Lopes Ramos
Márcia Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Maria Lúcia Oppermann
Ricardo Francalacci Savaris
Sérgio H. de Almeida Martins Costa
Solange Garcia Accetta

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Porto Alegre 2022
UFRGS

Eficácia e Segurança da pílula só de progestogênio (POP - *progestagen only-pill*) de drospirenona: uma revisão sistemática

*Caroline dos Passos
Carolina Zanfir Ferreira
Débora Milene Ferreira Alves
Eduardo Rockenbach Cidade
Nicole Mastella
Giovanna Sandi
Jaqueline Neves Lubianca*

No Brasil, o uso de métodos anticoncepcionais, hormonais ou comportamentais, cresceu nas últimas décadas, atingindo, em 2006, 80,6% das mulheres com idades entre 15 e 49 anos, segundo a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS) de 2006. Esse aumento é o principal responsável pela queda de fecundidade no país. A redução no número médio de filhos por mulher ocorreu em todos os subgrupos populacionais, mas ainda persistem diferenças socioeconômicas. Mulheres com baixo nível de escolaridade ou renda apresentam maior discrepância entre preferência e comportamento reprodutivo. Elas têm maior proporção de gravidezes não-planejadas ou não-desejadas e um número comparativamente maior de filhos, o que reflete o acesso desigual à contracepção. Nesse contexto, segundo o PNDS, em 2006, em mulheres entre 15 a 44 anos, 18,4% delas (diferentes classes sociais) não usavam nenhum método contraceptivo e 27,4% faziam uso de anticoncepcionais orais (ACO).

A pílula anticoncepcional tem um papel fundamental no planejamento familiar e sua escolha deve levar em conta alguns aspectos, entre eles a segurança contraceptiva, baixas taxas de falha, controle do ciclo, doses baixas, tolerância, baixo impacto nas funções metabólicas, taxa de adesão e controle do peso (1). Com o intuito de atender essas questões de forma mais favorável

para a paciente, o desenvolvimento de novas progestinas - como a drospirenona - tem sido necessário. Anticoncepcionais orais com drospirenona possuem ação mineralocorticoide, antigonadotrópica, anti-estrogênica e anti-androgênica, sendo um progestágeno de terceira geração que age suprimindo a secreção do hormônio luteinizante (LH). Esse efeito resulta na inibição da ovulação, a partir de uma resposta dose-dependente. Além disso, age também aumentando a viscosidade do muco cervical, o que dificulta o transporte do espermatozoide e a implantação no endométrio.

Ademais, a pílula de drospirenona isolada possui como principal benefício, ao contrário dos tradicionais anticoncepcionais combinados, não apresentar o componente de estrogênio, sendo ideal para o uso de pacientes que possuam contraindicações ao uso deste componente, como risco aumentado para tromboembolismo e eventos vasculares - tabagistas ativas com 35 anos ou mais, pacientes que possuam história pessoal de tromboembolismo venoso (TEV) ou tromboembolismo pulmonar (TEP), pacientes com enxaqueca com aura, trombofilias - e puérperas com desejo de amamentação (dado que o estrogênio interfere na lactação).

A drospirenona isolada está disponível no Brasil pelo nome comercial de SLINDA®, apresentado em forma de comprimidos revestidos em cartuchos de 1 blíster-calendário com 24 comprimidos de 4 mg de drospirenona e 4 comprimidos inativos. A administração é diária com um comprimido ao dia até que a embalagem seja finalizada, além disso, deve-se priorizar a administração em horários aproximados, para que o intervalo entre as doses seja o mais próximo de 24 horas.

Objetivo

Nosso estudo visa avaliar a eficácia contraceptiva e a segurança de pílulas contendo apenas drospirenona em comparação com os anticoncepcionais combinados com estrogênios, como o etinilestradiol ou valerato de estradiol, e com outra pílula de progestógeno isolado, como o desogestrel.

MÉTODOS

Estratégia de busca

Uma busca foi feita no banco de dados Embase e Pubmed, incluindo artigos de janeiro de 2011 até agosto de 2021. Os filtros aplicados foram Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 10 years, English and Portuguese.

Os match-terms utilizados foram (drospirenone) AND (contracep*) AND (pill OR oral) no Pubmed e ('drospirenone'/exp OR drospirenone) AND contracep* AND ('pill'/exp OR pill OR 'oral drug administration'/exp OR 'oral drug administration') no Embase, totalizando 218 artigos.

Seleção dos estudos

Após a busca de dados, importou-se os artigos para o site rayyan (www.https://www.rayyan.ai/), onde a leitura dos textos foi realizada de forma independente por dois membros da equipe e por um terceiro revisor quando houve divergências.

Os critérios de inclusão foram artigos que abordassem efeitos adversos, indicações, contraindicações, mecanismo de ação, eficácia, tolerabilidade e segurança da drospirenona. Além disso, foram incluídos estudos sobre drospirenona envolvendo mulheres em idade fértil, comparando-a com outras pílulas só de progestágenos (progestogen only-pill - POP), através de ensaio clínico e ensaio clínico randomizado (ECR).

Já os critérios de exclusão foram artigos que não fossem do idioma português ou em inglês, estudos que analisassem a associação entre métodos contraceptivos e anticoncepcionais combinados, artigos onde o foco não era a drospirenona ou contraceptivos de progesterona, estudos em animais, revisões sistemáticas, resumos de congresso, relatos de caso e capítulos de livro.

Depois da aplicação dos critérios e retirada das duplicatas, o número final de estudos foi de 12.

Extração de dados

Os dados coletados foram (a) informações gerais do estudo (autores, ano, tipo de publicação e país de origem) (b) detalhes da população do estudo (tamanho amostral, idade e duração do acompanhamento); (c) detalhes da intervenção (utilização de anticoncepcionais contendo apenas drospirenona, incluindo a eficácia, segurança, tempo de uso, indicações e efeitos adversos).

RESULTADOS

No total, foram selecionados 13 artigos para compor a revisão, totalizando o número próximo de 7.500 pacientes analisadas.

As informações coletadas foram separadas por tópicos de acordo com a frequência em que se apresentaram nos estudos selecionados.

Eficácia

Três estudos prospectivos multicêntricos realizados na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) 1, com o objetivo de avaliar a eficácia da pílula de drospirenona (DRSP) e obter autorização para sua comercialização, foram conduzidos em mais de 2.500 mulheres e tiveram desfechos primários favoráveis. A análise dos dados mostrou um índice de Pearl (IP) total de 0,73 [Intervalo de Confiança (IC) 95%: 0,3133; 1,4301] em 14.329 ciclos de 4 mg de drospirenona e um IP ajustado de 0,7898 [IC 95%: 0,3410; 1,5562]. Para gestações 915 mulheres com idade \leq 35 anos, não amamentando, de locais sem violações de protocolo, o IP foi 2,9 (IC 95%: 1,5– 5.1).

Archer *et al.* (2) realizou um estudo com 713 participantes para avaliar o perfil de segurança e de padrão de controle do ciclo, além da eficácia do contraceptivo em questão. O estudo utilizou DRSP 4 mg por 24 dias + 4 dias de placebo durante 13 ciclos. As participantes tinham entre 18 e 46 anos, com uma média de idade de 28,7 anos, e 79,8% mulheres com menos de 35 anos. O IP geral foi o desfecho primário, estabelecido

em 0,51 [IC 95% 0,1053; 1,4922]. No início do estudo, 15,4% tinham risco de tromboembolismo venoso e 25,5% eram fumantes. Entre todas as participantes, 27,8% interromperam o tratamento prematuramente, o principal motivo foram efeitos adversos (12,3%) ou a retirada do consentimento (10,4%). Houve ocorrência de gravidez em 3 participantes, todas com menos de 35 anos, sendo no ciclo 2, ciclo 3 e ciclo 13, em cada caso. A taxa de gravidez cumulativa dos 13 ciclos estudados foi de 0,50% [IC 95% 0; 1,07%] para todas as participantes e de 0,64% [IC 95% 1; 1,37%] para as participantes com idade ≤ 35 anos.

Palacios *et al.* (3) realizou um estudo prospectivo multicêntrico de fase III, 1.571 mulheres receberam 4 mg de DRSP: 713 pacientes no estudo 1 - 13 ciclos com 7.638 ciclos de exposição - e, 858 pacientes no estudo 2 - 9 ciclos com 6691 ciclos de exposição. O desfecho primário baseado no IP - calculado por: número de gestações x 1300 / número de ciclos de medicação -, e inclui todas as gestações que ocorreram durante o estudo. O desfecho secundário foi a taxa de falha do método (IP falha do método), com todas as gestações durante os ciclos de medicação.

Os cálculos nos estudos agrupados 1 e 2 (1.571 pacientes com 14 329 ciclos) deram um IP típico de 0,7258 (IC de 95% 0,3133 a 1,4301). Todas as oito gestações foram consideradas falhas no tratamento. O IP em ciclos perfeitos, definidos como sexualmente ativos e sem contracepção adicional, com tomada regular dos comprimidos foi de 0,9682 (IC de 95% 0,4180 a 1,9077). A taxa cumulativa de gravidez de 13 ciclos de usuárias de DRSP em ambos os ensaios foi de 0,72% (IC de 95% 0,17 a 1,27).

Duijkers *et al.* (4) em um ensaio clínico randomizado realizado na Alemanha identificou que, mesmo após 4 atrasos programados na ingestão da pílula de drospirenona, houve manutenção da inibição da ovulação. No esquema de administração da pílula com não ingestão programada, em dois grupos em pré-tratamento ($n = 127$), não foram tomadas nos dias 3, 6, 11 e 22, e dois comprimidos foram tomados nos dias 4, 7, 12 e 23, havendo um atraso variável de 22 a 25 horas. A taxa geral de ovulação foi de 0,8% com um intervalo de confiança (IC) de 0,0% - 4,4%. Dos dois grupos em programações diferentes para

não ingestão programada, apenas uma participante de um dos grupos demonstrou um episódio de ovulação. Sendo assim, a taxa de ovulação com a pílula de drospirenona foi muito mais baixa do que com POPs tradicionais (mini-pílulas), que possuem taxas entre 30 e 40% e comparáveis ou ligeiramente inferiores à taxa sob uso de contraceptivo oral combinado, que varia de 1,1 a 2,0%, e 1,7% sob uso de desogestrel isolado. Assim, constatou-se que atrasos ocasionais de até 24 horas da DRSP 24+4 não determinam perda de sua eficácia contraceptiva.

Tabela 1: Índice de Pearl - falha teórica e falha na prática.

Autor	Ano	Revista	Delineamento	Amostra (n)	IP geral	Nº de ciclos	Taxa de gestação	IP ajustado	Nº de ciclos
Palacios et al1	2020	BMC Women's Health	Três estudos multicêntricos de fase III	2500	0,73	14.329	¹	0,7898	²
Archer et al2	2015	Contraception Journal	Estudo prospectivo, multicêntrico e não comparativo	713	0,51	7.638	0,40%	0,5423	7.191
Palacios et al3	2019	Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica	Dois estudos multicêntricos de fase III	1571	0,72	14 329	0,50%	0,7898	13.168

1 Não descrito no estudo

2 Não descrito no estudo

IP - índice de Pearl; EUA - Estados Unidos da América

Padrão de sangramento

Os estudos avaliaram o padrão de sangramento programado, o qual ocorre durante o intervalo de tempo em que a paciente fica sem utilizar o hormônio (4 dias de placebo) e com duração de até 8 dias. Sangramento não programado refere-se a spotting ou sangramento de escape, o qual ocorre nos dias em que a paciente está em uso do POP. Em geral, os ensaios clínicos fizeram uma comparação entre a drospirenona e outro anticoncepcional de progestágeno isolado, como o desogestrel.

Um ensaio clínico randomizado 5 , comparando os POPs drospirenona (n= 27) e desogestrel (DSG) (n=29) em 64 mulheres entre 18 e 35 anos, encontrou que apenas 74,1% das mulheres

que utilizaram DRSP em um regime 24+4 (4 mg de DRSP seguidos de 4 dias de placebo) em 2 ciclos completos, tiveram o sangramento programado, ou seja, sangramento durante o intervalo sem hormônio e com duração de até 8 dias. Excluindo o primeiro episódio de sangramento, o número médio de dias de sangramento foi menor no grupo da drospirenona (média 9 dias) em comparação com o grupo do desogestrel (média 18 dias). Os autores concluem que ocorre supressão ovariana eficaz com o uso de 4 mg de drospirenona por 24 dias com pausa de 4 dias, havendo um padrão de sangramento previsível e regular. Contudo, os autores relataram que é necessário um estudo com um período de observação maior para melhores conclusões sobre o padrão de sangramento.

Palacios *et al.* (6,7,8) compararam a DRSP regime 24+4 com DSG (0,075mg/dia em 28 dias) durante 9 ciclos completos através de ensaio clínico randomizado envolvendo 88 centros de países europeus, com 1.190 mulheres entre 18 e 45 anos. Esse ECR relatou que 5,5% das participantes do grupo que utilizou drospirenona (n = 858) apresentaram sangramento menstrual intenso ou amenorreia, enquanto que, no grupo do desogestrel (n = 332), 9,9% apresentaram esses eventos. A maioria desses sangramentos foram classificados como leves ou moderados, ressaltando que 0,4% (n = 4) mulheres do grupo DRSP e 0,9% (n = 3) do grupo DSG apresentaram sangramento de maior intensidade. A taxa de mulheres que desistiram do estudo devido aos eventos adversos relacionados a sangramento foi maior no grupo com desogestrel (6,6% vs 3.3% no grupo desogestrel e drospirenona respectivamente) ($p < 0,05$). A despeito disso, demonstrou-se que até o ciclo 7, a proporção de mulheres com spotting, incluindo aquelas que não sangram, foi menor no grupo DRSP. A incidência de sangramento não programado diminuiu ao longo do tempo em ambos os grupos, para 43,9% no DRSP e 45,3% nas mulheres do grupo DSG no ciclo 9.

O número médio de dias em que as pacientes sangraram entre o ciclos 2-9, ou seja, somando os dias de spotting com os de sangramento durante a menstruação, foi menor com o uso de drospirenona, com a média de 21,5 dias nesse grupo e de 34,7 dias no grupo DSG ($p = 0,0003$). A diferença entre o número médio

de sangramento ou dias de sangramento foi estatisticamente maior durante o primeiro período de referência (ciclo 2-4) com a média de 13,1 (13,05) dias no grupo DRSP e de 16,9 (16,93) dias no grupo DSG ($p = 0,0149$).

Dois estudos multicêntricos europeus, segundo Palacios *et al.*, (1) demonstraram um padrão de redução do sangramento pela drospirenona comparada com o desogestrel. Após 9 a 13 ciclos de uso de DRSP, aproximadamente 40% das usuárias tiveram amenorreia. Em um dos estudos, comparou-se DRSP e desogestrel mostrando que em cada ciclo, até o ciclo 7, a proporção de mulheres com sangramento não programado foi estatisticamente significativa menor sob o uso de DRSP comparando-o com DSG ($p = 0,0001$, teste do qui-quadrado). No estudo norte-americano, registrou-se, de 523 mulheres, sangramento não planejado em 187, sendo que tal padrão reduziu conforme uso continuado; em comparação, no 13º ciclo, 71 mulheres relataram sangramento não programado. Com o passar dos ciclos, tanto a recorrência dos episódios quanto a quantidade de sangramento diminuiu. A proporção de mulheres com relato de amenorreia aumentou no decorrer dos meses.

Esse estudo sugere, portanto, a superioridade da drospirenona no padrão de sangramento quando comparado ao POP com desogestrel.

Archer *et al.* (2) avaliaram o padrão de sangramento da DRSP 24+4, foi encontrado redução na proporção de participantes com qualquer sangramento, com sangramento programado e não programado, redução na média de dias de sangramento, redução na média de dias com sangramento durante os 4 dias de placebo e sangramento não programado, bem como aumento na proporção de pacientes com amenorreia. Houve ainda redução ainda na proporção de pacientes com spotting programado ou não programado e aumento na proporção de pacientes que não apresentaram sangramento. Além disso, mais de 90% dos dias de sangramento foram classificados como leves ou moderados conforme tabela abaixo.

Tabela 2: Padrão de sangramento com DRSP 24 + 4.

Padrão de sangramento DRSP 24 + 4	Ciclo 1	Ciclo 6	Ciclo 13
Qualquer sangramento	72,10%	40%	32,10%
Duração do sangramento	2,9 dias	1,3 dia	1 dia
Sangramento programado durante os 4 dias de placebo	47,90%	36,80%	24,40%
Sangramento não programado	49,10%	27,80%	22,80%
Número médio de dias de sangramento não programado	1,9	0,9	0,7
<i>Spotting</i> (manchas)	87,10%	62,70%	44,70%
<i>Spotting</i> não programados	69,60%	48,30%	35,10%
Média de dias de sangramento não programado	3,4	1,7	1,2

Tabela 3: Padrão de sangramento 24 + 4 nos ciclos 2 a 4 e ciclos 11 a 13.

Padrão de sangramento DRSP 24 + 4	Ciclo 2 a 4	Ciclo 11 a 13
Sangramento prolongado	6,50%	4,20%
Proporção de pacientes que não apresentaram sangramento	14,4%	26,6%

Na análise de um ensaio clínico aberto e multicêntrico 9 com 111 pacientes em diversos países foi observada uma tendência a menos sangramento e/ou spotting nos primeiros ciclos de uso da drospirenona. A proporção de mulheres que começaram a ter sangramentos ou spotting diminuiu de 50,0% no Ciclo 1 para 38,1% no Ciclo 6, enquanto a proporção de indivíduos sem sangramento ou spotting aumentou, de 18,9% no Ciclo 2 para 30,8% durante o Ciclo 4. Os padrões de sangramento relatados durante os primeiros seis ciclos continuaram na fase de seguimento do estudo: a proporção de mulheres sem sangramentos ou com sangramentos programados aumentou e houve diminuição de sangramentos não programados e spotting. Além disso, a porcentagem de mulheres com sangramento ou sangramento não programado persistente diminuiu de 5,0% (5 indivíduos) na triagem para 0,0% do Ciclo 3 até o final do estudo. No geral, 5 indivíduos (4,9%) encerraram prematuramente o

estudo devido a sangramento irregular e 1 por amenorréia. A duração média do tratamento foi de 312,3 (desvio padrão - DP 99,71) dias. A mediana da duração foi de 364,0 dias, variando de 27 a 384 dias.

Em ambos os estudos e em todos os grupos de tratamento 3, houve uma diminuição ao longo do tempo no número geral de pacientes com sangramento ou spotting, além do número de sangramentos não programados ou spotting. As taxas mais altas foram observadas durante o primeiro período de referência, do ciclo 2 ao ciclo 4, em todos os estudos e grupos de tratamento. Houve uma taxa significativamente menor de sangramento/spotting com DRSP 24+4 versus DSG no estudo 2 (79,9 vs 86,5% para sangramentos gerais, $P = 0,0324$; 67,9 vs 86,5% para sangramentos não programados, $P < 0,001$).

Segurança e tolerabilidade

Duijkers *et al.* (5), que comparou a tolerabilidade entre DRSP e DSG, relatou 24 ($n = 27$) eventos em 14 indivíduos no grupo da drospirenona e 20 ($n=29$) eventos em 10 indivíduos no grupo do desogestrel. Os eventos adversos mais frequentes relacionados com o uso de ambos contraceptivos foram: cefaléia (cinco indivíduos, sete eventos), acne (cinco indivíduos, seis eventos), desconforto mamário (quatro indivíduos, quatro eventos) e dismenorreia (três indivíduos, seis eventos). A cefaléia foi mais prevalente no grupo da drospirenona (quatro indivíduos, seis eventos) e desconforto mamário no grupo do desogestrel (três indivíduos, três eventos). As frequências de acne e dismenorreia foram semelhantes em ambos os grupos. Todos os eventos adversos possivelmente relacionados foram de intensidade leve ou moderada, sendo os dois tratamentos seguros e bem tolerados.

Palacios *et al.* (1) evidenciou que, durante o desenvolvimento clínico da drospirenona, não houve relato de TEV ou tromboembolismo arterial, TEP, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC), mesmo com número significativo de pacientes com fatores de risco, como tabagismo, história familiar de doença tromboembólica e índice de massa corpórea (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$.

Archer *et al.* (2) também não encontrou casos de TEV, TEP ou hipercalemia. Pelo menos um evento adverso emergente ao tratamento individual (TEAEs), possivelmente relacionado à DRSP, foi relatado por 21,0% (n=150) das participantes sendo os mais frequentes: acne (5,5%), metrorragia (1,7%), cefaléia (1,5%) e diminuição da libido (1,4%). Além disso, a grande maioria dos efeitos adversos foi classificada como leve a moderada. Um aumento nos níveis de tireotrofina (TSH) foi observado em 2,1% (n=15) das participantes, não sendo considerado clinicamente relevantes pelos investigadores. Os TEAEs foram relatados por 3,5% (n=25) das participantes. Houve 12,3% (n=88) de desistência do tratamento em decorrência de efeitos adversos, sendo o motivo mais frequente acne (2,9%), metrorragia (1,7%) e menstruação irregular (1,3%). Não houve alterações relevantes nos parâmetros laboratoriais, peso corporal, IMC, pressão arterial ou frequência cardíaca. Foi constatada uma redução de peso de 1 kg (mediana) em participantes obesos com IMC inicial $\geq 30\text{kg/m}^2$. Além disso, uma redução de 8 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) das participantes naquelas com PAS inicial ≥ 130 mmHg e redução de 5 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) das participantes com PAD inicial ≥ 85 mmHg. A aceitabilidade do medicamento foi considerada "excelente" ou "boa" por mais de 82% das participantes e pesquisadores.

Palacios *et al.* (8) demonstrou, no já referido ECR com 1190 mulheres com DRSP vs. DSG, que 15,7% das participantes no grupo DRSP (n = 858) e 18,7% das participantes no grupo DSG (n = 332) tiveram eventos possivelmente relacionados ao tratamento do estudo. Entre eles, os relatados com maior frequência foram sangramento de escape (3,1% DRSP e 6,0% DSG), acne (3,0% DRSP e 5,1% DSG) e aumento de peso (2,2% DRSP e 1,8% DSG). A frequência dos efeitos comunicados e classificados como graves foi baixa: 4 estavam relacionados a sangramento (0,2% DRSP e 0,6% DSG), acne em 2 mulheres no grupo DRSP (0,2%) e diminuição da libido em 1 paciente no grupo DSG (0,3%). Além disso, o estudo mostrou que 82 (9,6%) mulheres no grupo DRSP e 44 (13,3%) mulheres no grupo DSG tiveram efeitos que levaram à interrupção do estudo. Os mais comuns dentre eles foram sangramento de escape (2,6% DRSP vs. 5,4% DSG) e acne (1,0%

DRSP vs. 2,7% DSG). Ao analisar os valores estatísticos do estudo, observou-se que, para os eventos adversos gerais como motivo de descontinuação, a diferença entre DRSP e DSG foi de 32,0% a favor da DRSP, sendo a taxa de descontinuação 10% para o grupo DRSP e 14% para o grupo DSG.

Apter *et al.* (9), em um estudo aberto multicêntrico com 111 meninas sexualmente ativas de 12 a 17 anos que fizeram uso de 4 mg de drospirenona em ciclos de 28 dias, concluíram que 63,7% delas tiveram 215 efeitos adversos. Os eventos adversos mais relatados foram reprodutivos, mamários e psiquiátricos (humor alterado, alterações de humor ou depressão). A grande maioria dos TEAEs foram leves ou moderados e não houve nenhuma morte ou trombose venosa profunda, embolia pulmonar e hipercalemia durante o tratamento. O TEAE mais frequente que levou à descontinuação do tratamento foi sangramento irregular (4,9%).

Palacios *et al.* (3), em um estudo com 1571 mulheres de 18-45 anos concluíram que os TEAEs mais frequentes foram acne (47 casos) e cefaléia (32 casos) no estudo 1 e sangramento uterino anormal (38 casos) e acne (26 casos) no estudo 2. O número de indivíduos que interromperam prematuramente o ensaio foi de 27,8% no estudo 1 e 19,8% no estudo 2. As razões mais frequentemente relatadas para a retirada precoce do estudo foram eventos adversos (12,3% no estudo 1 e 9,6% no estudo 2).

A respeito da segurança da DRSP no endométrio, Regidor *et al.* (10) em estudo aberto avaliaram 17 mulheres por meio de análises histológicas após 13 meses em uso de DRSP 24+4. Na primeira visita (pré-tratamento), o resultado da biópsia foi proliferativo em 12 casos e secretor em 5 casos. Na última visita, em 4 casos, a biópsia foi avaliada como inadequada (tecido insuficiente para o diagnóstico), em 11 casos como proliferativa e em 2 casos, secretora. A tendência geral em relação à avaliação de biópsias endometriais foi de um endométrio inalterado quando era proliferativo (9 casos) e secretor (1 caso) ou o endométrio inicialmente proliferativo não foi avaliável na última visita por amostra inadequada (3 casos por redução da espessura endometrial com o tratamento). Além disso, em 2 casos, o endométrio mudou de proliferativo para secretor, em 1 caso, o endométrio mudou de secretor para inadequado (devido à falta de

uma amostra adequada), e em 3 casos, o endométrio mudou de secretor para proliferativo. Por fim, foi demonstrado que a espessura endometrial ao final do estudo, nas 17 participantes, apresentou uma redução pré e pós-tratamento de 2,5 mm (8,2 mm na primeira visita - 5,6 mm na última visita). Com esses achados, concluiu-se que 4 mg de drospirenona em regime posológico de 24/4 dias é, em relação à histologia endometrial, um medicamento seguro.

Outros achados

Um estudo aberto e não comparativo da Letônia 11, analisou-se a concentração de drospirenona no leite materno em 12 mulheres que ingeriram 4 mg/dia do progestágeno por 15 dias, a fim de avaliar a exposição neonatal e os possíveis efeitos adversos. De acordo com Melka *et al.* (12), concluiu-se que, em média, 18,13% (IC90 13,42% - 24,26%) da drospirenona plasmática chegou ao leite materno após o consumo diário deste anticoncepcional. A concentração média de drospirenona no leite materno após 24 horas da ingestão foi de 5,60 (\pm 4,51 ng/mL). Diante disso, utilizando a ingestão média diária de 800 mL de leite materno por um recém-nascido, a quantidade total de drospirenona que a criança é exposta é de 4.478 ng durante 24h após a última dose de administração. Assim, esse artigo (12) traz a informação de outros estudos que a exposição total do bebê à drospirenona é significativamente menor quando a mãe utiliza uma pílula contendo apenas essa substância em comparação com anticoncepcionais combinados com estradiol, por conta de alterações na farmacocinética, inferindo que o método contraceptivo é adequado para ser utilizado durante a lactação.

Em relação aos parâmetros hemostáticos e correlacionando-os com a segurança cardiovascular do uso da pílula, um dos artigos (1), demonstrou que, em uma comparação entre 39 mulheres em uso de drospirenona e 29 em uso de desogestrel, o valor basal do fator de coagulação VII, bem como o valor basal médio de proteína C reativa foram menores no grupo em uso de DRSP. Ademais, houve uma redução do nível de dímero D nas mulheres que utilizaram a drospirenona - os valores da linha de base eram 264,9 ng / ml e caíram para 215,0 ng / ml; enquanto no grupo de desogestrel, houve um aumento de 201,4 ng / ml para 281,5 ng/ml.

A administração de drospirenona por mais de 6 meses, em comparação com um levonorgestrel isolado, mostrou, em um dos estudos europeus citados por Palacios (1), associa-se a uma redução de cerca de 8 mmHg da pressão arterial sistólica e 6 mmHg na diastólica em participantes que valores acima de PAS > 130 mmHg e PAD > 85 mmHg (n=137). No grupo com PAS < 130 mmHg e PAD < 85 mmHg não houve mudança dos parâmetros de pressão. Essa influência na pressão arterial pode ser justificada pela ação anti-mineralocorticóide dessa substância.

Um ensaio clínico multicêntrico e prospectivo (12) buscou em um subgrupo de pacientes demonstrar a influência da drospirenona e do desogestrel nos parâmetros metabólicos e bioquímicos sanguíneos laboratorialmente. Os aspectos bioquímicos analisados foram: HDL, LDL, triglicerídeos, glicose, albumina, bilirrubinas, GGT, TSH, além de parâmetros hematológicos (hemoglobina e eritrócitos). Adicionalmente, em uma amostra do subgrupo, houve análise de fator de coagulação VII, atividade de proteína C, atividade de antitrombina III e níveis de D dímero. Com ambos os tratamentos, houve redução da média dos níveis de triglicerídeos e colesterol ao longo do tempo, sem que isso se representasse clinicamente significativo. Em ambos os grupos, foi demonstrado um pequeno aumento sem significância clínica dos marcadores GGT, bilirrubina e albumina. As alterações dos níveis de TSH, glicose, insulina, proteína C, hemoglobina e eritrócitos não foram clinicamente significativas.

Conclusão

É de conhecimento universal que o uso perfeito dos contraceptivos orais pelas pacientes é impossível. Diante disso, estudos evidenciaram a eficácia da drospirenona por meio da estabilidade sérica desse progestágeno quando houve o esquecimento do uso da pílula em até 4 dias, havendo a manutenção da inibição da ovulação. Mesmo quando ocorreu o esquecimento da pílula, as concentrações se mantiveram estáveis até 24h após o seu uso, enquanto que no POP com desogestrel e nos anticoncepcionais combinados com estrogênios o tempo máximo de estabilidade é em média de 12h.

Além disso, houve a evidência de que o uso de DRSP reduziu o número de dias de sangramento previsível e de spotting em relação ao DSG, principalmente nos primeiros ciclos do uso do POP. Isso demonstra um padrão de sangramento mais confortável para as pacientes e a eficácia da pílula com DRSP em inibir a ovulação. Assim, a taxa de mulheres de abandono do método devido aos eventos adversos relacionados a sangramento foi maior no grupo com desogestrel, e menor com POP com DRSP relacionadas aos eventos negativos no padrão de sangramento. Ademais, é válido ressaltar que a proporção de pacientes com amenorreia aumentou ao utilizar DRSP no decorrer dos meses.

Sobre a utilização da pílula com apenas DRSP durante a amamentação, Melka *et al.* (11) denotou segurança, uma vez que a exposição do lactente ao POP é menor em relação a outros anticoncepcionais, devido à baixa concentração da drospirenona no leite materno.

A evidência de efeitos adversos foi baixa e não houve eventos graves estatisticamente significativos. Os efeitos mais frequentes ao uso de drospirenona foram: acne, cefaléia, metrorragia e desconforto mamário. Os estudos concluíram também que as taxas de abandono por efeitos colaterais gerais da DRSP foram menores em comparação com o POP de DSG, denotando maior tolerabilidade pelas pacientes com drospirenona. Não houve relatos de TEV ou tromboembolismo arterial, TEP, IAM ou AVC, mesmo em pacientes com fatores de risco, demonstrando que o POP com DRSP é potencialmente seguro, sendo uma ótima alternativa para pacientes que possuem uma contraindicação às pílulas que contêm estrogênio.

Conclui-se, com os achados desta revisão sistemática, que existe superioridade do POP com drospirenona em relação ao POP com desogestrel, em relação ao padrão de sangramento, e maior segurança se comparado com os anticoncepcionais combinados com estrógenos.

Referências

1. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Efficacy and cardiovascular safety of the new estrogen-free contraceptive pill containing 4 mg drospirenone

- alone in a 24/4 regime. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):1–9.
2. Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception [Internet]*. 2015;92(5):439–44.
 3. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1549–57.
 4. 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 [Internet]*. 2016;93(4):303–9.
 5. Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D, Skouby S. A randomised study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2015;20(6):419–27.
 6. Palacios S, Colli E, Regidor PA. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch Gynecol Obstet [Internet]*. 2019;300(6):1805–12.
 7. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Bleeding profile of women using a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *PLoS One [Internet]*. 2020;15(6):1–14.
 8. Regidor PA, Colli E, Palacios S. Overall and bleeding-related discontinuation rates of a new oral contraceptive containing 4 mg drospirenone only in a 24/4 regimen and comparison to 0.075 mg desogestrel. *Gynecol Endocrinol [Internet]*. 2021;0(0):1–7.
 9. Apter D, Colli E, Gemzell-Danielsson K, Peters K. Multicenter, open-label trial to assess the safety and tolerability of drospirenone 4.0 mg over 6 cycles in female adolescents, with a 7-cycle extension phase. *Contraception [Internet]*. 2020;101(6):412–9.
 10. Regidor PA, Colli E, Georgiev D, Koytchev R, Richter W. Safety, influence on the endometrium, sonographic changes and bleeding profile after 13 cycles with the new drospirenone only pill (DOP) for contraception. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021;42(2):123–31.
 11. Melka D, Kask K, Colli E, Regidor PA. A single-arm study to evaluate the transfer of drospirenone to breast milk after reaching steady state, following oral administration of 4 mg drospirenone in healthy lactating female volunteers. *Women's Heal*. 2020;16.
 12. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Metabolic and laboratory effects of a progestin-only pill containing drospirenone 4 mg in comparison to desogestrel 75 µg: a double-blind, double-dummy, prospective, randomised study. *Eur J Contracept Reprod Heal Care [Internet]*. 2021;0(0):1–8.