



Março 2011

MECANISMO DE ACÇÃO

Como as pílulas de anticoncepção de emergência (PAE) com levonorgestrel (LNG) previnem a gravidez?

A contracepção de emergência que contém apenas levonorgestrel:

- Interfere no processo de ovulação;
- Possivelmente, pode evitar o encontro do espermatozoide com oócito.

Evidência:

Ovulação:

- Vários estudos demonstraram que as PAE com LNG impedem ou retardam a ovulação. Quando utilizadas antes da ovulação, as PAE com LNG inibem o pico pré-ovulatório da Hormona Luteínica (LH), impedindo o desenvolvimento, maturação folicular e/ou a liberação do óvulo.^{1, 2, 3,4,5,6,7,8} Este é o principal mecanismo de acção das PAE com LNG. .

Implantação:

- A eficácia das PAE com LNG foi avaliada em dois estudos, em que o dia do ciclo foi confirmado por meio de doseamentos hormonais (outros estudos usaram o dia do ciclo informado pelas próprias mulheres). Nestes estudos, nenhuma gravidez ocorreu nas mulheres que tomaram PAE com LNG antes da ovulação, enquanto gravidezes ocorreram apenas em mulheres que tomaram PAE com LNG no dia ou após a ovulação, evidenciando que as PAE não foram capazes de prevenir a implantação.^{9,10}
- Vários estudos avaliaram se as PAE com LNG produzem alterações nas características histológicas e bioquímicas do endométrio. A maioria destes estudos demonstrou que as PAE com LNG não têm efeito no endométrio, o que indica que não interferem na implantação.^{1, 2, 11, 12, 13} Um destes estudos demonstrou que a administração de uma dose duas vezes superior à dose padrão de LNG não provoca (ou provoca de forma ligeira) alterações endometriais.¹² Apenas um estudo encontrou um único padrão de alteração endometrial quando as PAE com LNG foram administradas antes do pico LH, na fase em que as PAE com LNG inibem a ovulação.¹⁴
- Um estudo demonstrou que o LNG não impediu a implantação de embriões humanos em cultivo de células endometriais (*in vitro*).¹⁵
- Estudos realizados em animais demonstraram que as PAE com LNG não impediram a implantação do ovo fecundado no endométrio.^{16,17}

Espermatozoides:

- Existem resultados contraditórios sobre o efeito da administração pós-coital de LNG e nas doses usadas para anticoncepção de emergência quanto à função espermática.
- Estudos anteriores sugeriam que as PAE com LNG interferiam na motilidade do espermatozóide por espessamento do muco cervical.^{18, 19} No entanto, dois estudos *in vitro* apontaram que o LNG em doses usadas para anticoncepção de emergência não tem efeito direto sobre a função espermática.^{20, 21} Estudos recentes *in vivo* não demonstraram efeito do LNG, sobre o número de espermatozoides viáveis encontrados no tracto genital feminino 24 a 28 horas depois da utilização de PAE.²² A interferência na migração dos espermatozoides é também uma possível explicação para as mulheres que tomaram PAE com LNG antes da ovulação, mas tiveram rotura de folículo documentada nos 5 dias a seguir, e mesmo assim não engravidaram.⁹

- Pelos resultados apresentados, pode afirmar-se que este mecanismo de acção ainda não é completamente conhecido, sendo necessários mais estudos para o seu esclarecimento.

Efeitos na gravidez:

- Dois estudos com mulheres que engravidaram em ciclo em que usaram PAE com LNG não encontraram diferenças entre os resultados da gestação em mulheres que haviam utilizado PAE com LNG e entre as que não as haviam utilizado. As variáveis incluídas foram o aborto espontâneo, peso ao nascer, malformação e a proporção entre o sexo dos recém-nascidos, o que indica que as PAE com LNG não têm efeito na gestação já estabelecida, inclusive em estágio inicial.^{23,24}

Outros factos:

- A contracepção de emergência não é o mesmo que aborto médico precoce. PAE com LNG são eficazes somente quando usadas nos primeiros dias após a relação sexual desprotegida e antes da ovulação e da fecundação. O aborto médico é uma opção para as mulheres com gestações em estágios iniciais e requer um medicamento diferente do levonorgestrel.
- As PAE com LNG não podem interromper uma gravidez já estabelecida nem provocar prejuízos no embrião em desenvolvimento.

Implicações da investigação:

- A inibição ou atraso na ovulação é o principal e possivelmente o único mecanismo de acção das PAE com LNG.
- A revisão da evidência científica sugere que as PAE com LNG não interferem na implantação de um ovo fecundado. É recomendável não haver referências sobre a implantação na bula ou embalagem das PAE com LNG.
- O facto de não se ter demonstrado efeito das PAE com LNG sobre a implantação explica porque não são 100% eficazes em prevenir uma gravidez e porque são menos efectivas quanto mais tarde for a toma. Deve-se informar claramente às mulheres que as PAE com LNG são mais eficazes quanto mais precoce for a toma.
- As PAE com LNG não interrompem a gravidez (qualquer que seja a definição de início de gravidez). Entretanto, as PAE com LNG podem prevenir o aborto ao reduzir o número de gestações não desejadas.



International Consortium for
Emergency Contraception

ICEC, organização apoiada por Family Care International
588 Broadway • Suite 503 • New York, NY • 10012 • USA

Referências

- ¹ Marions L, Hulthenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100(1): 65-71.
- ² Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Duran-Sanchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodriguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64(4): 227-234.
- ³ Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63(3): 123-129.
- ⁴ Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69(5): 373-377.
- ⁵ Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, Massai R, Faundes A, Salvatierra AM. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75 mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004; 70(6): 442-450.
- ⁶ Okewole IA, Arowajolu AO, Odusoga OL, Oloyede OA, Adeleye OA, Salu J, Dada OA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2007; 75(5): 372-377.
- ⁷ Croxatto HB, Devoto L, Durand M, Ezcurra E, Larrea F, Nagle C, Ortiz ME, Vantman D, Vega M, von Hertzen H. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001; 63(3): 111-121.
- ⁸ Massai MR, Forcelledo ML, Brache V, Tejada AS, Salvatierra AM, Reyes MV, Alvarez F, Faundes A, Croxatto HB. Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study. *Hum Reprod* (2007); 22: 434-9.
- ⁹ Noe G, Croxatto H, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Munoz C, Morales G, Retamales A. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010; 81(5): 414-420.
- ¹⁰ Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* 2007; 75(2): 112-118.
- ¹¹ Meng CX, Andersson K, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PG. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertility and Sterility* 2009; 91(1): 256-64.
- ¹² Meng CX, Marions L, Bystrom B, Gemzell-Danielsson K. Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Human Reproduction* 2010; 25(4): 874-883.
- ¹³ Palomino W, Kohen P, Devoto L. A single midcycle dose of levonorgestrel similar to emergency contraceptive does not alter the expression of the L-selectin ligand or molecular markers of endometrial receptivity. *Fertility and Sterility* 2010; 94(5): 1589-1594.
- ¹⁴ Durand M, Seppala M, Cravioto M del C, Koistinen H, Koistinen R, Gonzalez-Macedo J, Larrea F. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodelin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005; 71(6): 451-457.
- ¹⁵ Lalitkumar PG, Lalitkumar S, Meng CX, Stavreus-Evers A, Hambiliki F, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Human Reproduction* 2007; 22(11): 3031-3037.
- ¹⁶ Müller AL, Lladós CM, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003; 67(5): 415-419.
- ¹⁷ Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes A, Parraguez VH, Croxatto HB. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new world monkey *Cebus apella*. *Human Reproduction* 2004; 19(6): 1352-1356.
- ¹⁸ Kessner E, Camacho-Ortega P, Laudahn G, Schopflin G. In vitro action of progestogens on sperm migration in human cervical mucus. *Fertility and Sterility* 1975; 26(1): 57-61.
- ¹⁹ Kessner E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in post-coital contraception. *Contraception* 1974; 10(4): 411-24.
- ²⁰ Brito KS, Bahamondes L, Nascimento JA, de Santis L, Munuce MJ. The in vitro effect of emergency contraceptive doses of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa. *Contraception* 2005; 72(3): 225-8.
- ²¹ Yeung WS, Chiu PC, Wang CH, Yao YQ, Ho PC. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 2002; 66(6): 453-7.
- ²² Do Nascimento JA, Seppala M, Perdigao A, Espejo-Arce X, Munuce MJ, Hautala L, Koistinen R, Andrade L, Bahamondes L. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodelin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Human Reproduction* 2007; 22(8): 2190-5.
- ²³ Zhang L, Chen J, Wang Y, Fangming R, Yu W, Cheng L. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Human Reproduction* 2009; 24(7): 1605-1611.
- ²⁴ De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Carducci F, Caruso A. Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study. *Fertility and Sterility* 2005; 84(2): 296-299.