

QLAIRA: ANÁLISE DA PREEMINÊNCIA NA CONTRACEPÇÃO NATURAL

QLAIRA: ANALYSIS OF EXCELLENCE IN NATURAL CONTRACEPTION

ANLLES VIANA SANTOS¹, BERNARDO CARNEIRO DE SOUZA GUIMARÃES¹, CAIO CARLOS SILVEIRA NOGUEIRA¹, ELTON VALANE PASSAMANI¹, JOÃO PEDRO MARTA MENDES¹, JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE SOUZA^{2*}

1. Acadêmico(a) do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH); 2. Médico, Doutor em Reprodução Humana, Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher e Professor Titular de Ginecologia na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)

*Faculdade de Minas (FAMINAS-BH) Av. Cristiano Machado, 12001 – Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007

jhkali@gmail.com

Recebido em 09/09/2016. Aceito para publicação em 14/08/2016

RESUMO

Dentre as grandes revoluções ocorridas no Brasil no século passado, destaca-se a utilização da pílula anticoncepcional. Seus efeitos adversos tornaram necessário o desenvolvimento de grande diversidade de doses e tipos de posologia para otimizar o uso do medicamento. Nesse contexto, o Qlaira é abordado como um medicamento com baixa ocorrência de efeitos colaterais por sua dosagem baixa. O seu efeito dito como natural ocorre por seu regime permitir níveis estáveis de 17 β -estradiol sem retirada de estrogênio durante a fase de placebo, sugerindo que a produção de estrogênio ainda é endógena. Não há estudos que comprovem a superioridade do Qlaira em relação aos outros contraceptivos orais combinados na redução de sintomas de dismenorreia, cefaleia e labilidade. Ademais, estudos apontam queixas de outros sintomas como acne, ganho de peso e dor no peito em pacientes usuários de Qlaira. Vários estudos feitos mostraram menor impacto no perfil lipídico e hemostático nas mulheres usuárias de Qlaira. No entanto, deve-se ter em mente que os parâmetros lipídicos e hemostáticos são apenas marcadores e têm de ser validados como bons preditores da ocorrência de eventos clínicos. Diante disso, há uma carência de experimentos e informações que comprovem o benefício do Qlaira em reduzir tromboembolismo venoso.

PALAVRAS-CHAVE: Qlaira, contraceptivos orais combinados, Trombose Venosa Profunda.

ABSTRACT

It Among the great revolutions that took place in Brazil in the last century, there is the use of the contraceptive pill. Its adverse effects become necessary to develop wide range of doses and types of dosage to optimize the use of the drug. In this context, Qlaira is approached as a drug with low occurrence of side effects due to its low dosage. The effect is stated as a natural scheme allowing for its stable levels of 17 β -oestradiol without estrogen withdrawal during the placebo phase, suggesting that estrogen production is still endogenous. There are no studies to

prove the superiority of Qlaira in relation to the other combined oral contraceptives in reducing symptoms of dysmenorrhea, headache and lability. Moreover, studies show complaints of other symptoms such as acne, weight gain and chest pain in patients users of Qlaira. Several studies showed less impact on lipid and hemostatic profile in women bearing Qlaira. However, it should be borne in mind that the lipid and hemostatic parameters are merely labels and have to be validated as good predictor of the occurrence of clinical events. Thus, there is a lack of experiments and evidence of the benefit of the Qlaira in reducing venous thromboembolism.

KEYWORDS: Qlaira, combined oral contraceptives, Deep Venous Thrombosis

1. INTRODUÇÃO

A anticoncepção detém uma história que vai pra além de milênios. Já afirmava Hipócrates (460-377 a.C.) que a semente da cenoura selvagem possuía a capacidade de intervir a gravidez quando fossem ingeridas após o ato sexual. Já o filósofo e cientista da época Aristóteles mencionou que a *Mentha Pulegium* também poderia ser utilizada do mesmo modo como método contraceptivo. Essa ideia da utilização de plantas com fins medicinais foi tão difundida que certos governantes da época acreditavam fidedignamente que a taxa de natalidade caíra por conta disso. Óleos de cedro, pomadas de chumbo e até mesmo óleos utilizados para incenso eram vistos como método de barreira, pois, acreditava-se que ao inseri-los dentro da vagina, o colo do útero iria se encontrar escorregadio e, assim, as chances da ocorrência de uma contracepção seriam atenuadas. Outros métodos, também, foram surgindo no decorrer do tempo, como vísceras de animais eram usadas para impedir que o produto ejaculação masculina penetrasse por dentro da vagina feminina^{1,2}.

Apesar da ideia se amadurecer a cada século, a que ficou cravada na história e se repercute até hoje é a gênese

dos métodos hormonais. Foi por volta de 1920 que o fisiologista Ludwig *Haberlandt dava os primeiros passos nessa vertente, pois, em meios às suas experiências, observou que ao colocar ovários de coelhas grávidas sob a pele de outras coelhas não grávidas, estas ficavam com sua fertilidade bastante diminuída. Seguindo essa linha de raciocínio, foi tornando, então, clara a ideia de que seria capaz introduzir hormônio no organismo feminino no intuito de prevenir e evitar que mulheres ficassem grávidas*¹.

Dentre as grandes revoluções ocorridas no mundo a esse respeito, no Brasil, destaca-se, a utilização da pílula anticoncepcional hormonal por volta da década de 60, fato que, entre as grandes melhorias, permitiu que centenas de milhares de famílias brasileiras tivessem a possibilidade de adequar em seus lares a gravidez planejada além de proporcionar, também, mais autonomia para o sexo feminino³.

Desde a sua inserção no mercado farmacêutico mundial, esse método contraceptivo passou por diversas mudanças na sua estrutura química, no seu mecanismo de ação, nas substâncias e dosagens que os compunham. Há de considerar que, embora os resultados finais fossem satisfatórios, também se mostravam notórios os efeitos adversos que a droga causara em diferentes usuárias, logo, o desenvolvimento da grande diversidade de doses e tipos de posologia se fazia necessário para otimizar o uso do medicamento⁴.

O funcionamento endócrino almejado é de fácil entendimento. Os esteroides, que compõem essa via de prevenção visam mimetizar hormônios que outrora seriam produzidos normalmente pelo sistema fisiológico feminino, assim, os outros hormônios que seriam secretados pelas glândulas através do mecanismo normal do corpo humano, não seriam mais liberados na quantidade ideal em decorrência dessa introdução exógena hormonal, fato que, torna inviável a total maturação do folículo ovariano feminino e, como resultado, impede que os processos da concepção ocorram na presença do espermatozoide. Mediante os vários avanços foram criadas várias maneiras de fazer o uso deste medicamento, mas, em grande contingente de utilização, destacou-se o por via oral⁴.

Comumente o uso mensal pode ocorrer em até 28 dias no mês, dependendo sempre da dose e da combinação utilizada. Essas pílulas, normalmente, são diversificadas pelo modo como a organização de doses dos constituintes são dispostas. Existem as combinadas chamadas de monofásicas, que têm em sua composição doses hormonais iguais em todos os comprimidos do ciclo, sendo estes, normalmente, o etinilestradiol e o progestágeno. Há, também, os fásicos, caracterizados pela divisão em dois blocos diferentes dosagens diferentes hormonais em relação aos comprimidos do ciclo. Já os Trifásicos possuem a di-

visão de dosagem em três blocos. Essa sistemática organizacional tem, por finalidade, atenuar os efeitos adversos causados no organismo⁴.

E isso foi feito, houve uma grande adesão da indústria farmacêutica para que se chegasse em um denominador comum de efeitos positivos e negativos. Muitos foram introduzidos, mas, o que vem chamando a atenção é o Qlaria. Considerado novo no mercado, o anticoncepcional oral combinado conhecido com Qlaria é abordado como um medicamento com baixa ocorrência de efeitos colaterais. Isso, porque a dosagem hormonal é baixa quando comparado com os demais no mercado, tornando-o, teoricamente, mais bem recomentado para as que possuem sensibilidade com efeitos colaterais para este tipo de substância. Ele é composto pelo Valerato de Estradiol e Dienogeste, tendo sua sua cartela a presença de 28 comprimidos, sendo que, dentre eles, há dois placebos. Por possuir uma longa posologia mensal, acredita-se que se faz mais difícil da ocorrência do erro do esquecimento pela usuária. Além disso, é notável também, que o uso dessa via medicamentosa atenua a presença doenças em geral, como miomas ou disfunções hormonais^{4,5}.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Utilizou-se como critérios de seleção de referências a presença de informações sobre o contraceptivo Qlaria e ter sido publicado no ano de 2000 ou anos posteriores. Buscou-se artigos nos buscadores Google Acadêmico, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Scielo e PubMed. Os idiomas buscados foram português e inglês. Diante disso, foram encontrados 13 artigos que preenchiam os critérios.

3. DISCUSSÃO

No Brasil, a experiência e comercialização de métodos contraceptivos iniciaram na década de 60, desde então diversas drogas sintéticas foram lançadas no mercado farmacêutico e permitiu a mulher uma opção de escolha que fosse atender suas necessidades fisiológicas. Os contraceptivos podem ser classificados pelo período de duração de sua ação. O grupo de contraceptivos orais combinados (COC) é o método mais comumente usado por mulheres. Conhecidos como “pílula”, são medicamentos que possuem combinações sintéticas de dois tipos de hormônios estrogênio (exemplo: etinilestradiol) e progesterona (levonogestrel, desogestrel, drospirona, norestimato, etc.). Alguns estudos abordam, do ponto de vista farmacológico e dos efeitos adversos, que o grupo de COC tem demonstrado riscos reduzidos no desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV) e sintomas indesejados como náuseas e sensibilidade da mama, devido a baixa quantidade de estrogênio; tronando-se assim uma prescrição segura⁶.

A Anvisa e agências internacionais fazem uma fiscalização e análise dos benefícios e os riscos principalmente

na formação de coágulos⁷. Mulheres que utilizam COCs tendo como componente o drospirenona, desogestrel ou gestodeno apresenta um risco de 4 a 6 vezes maior de desenvolver tromboembolismo venoso, em 01 ano, do que as mulheres que não fazem uso de COCs. Esses riscos supracitados são pequenos e são superados pelos benefícios na prevenção da gravidez. Os riscos de ocorrência de TEV em mulheres que usam anticoncepcionais é maior em mulheres tabagistas, que possuem fatores genéticos, obesas e com antecedentes familiares⁸.

Os anticoncepcionais orais combinados se apresentam em doses e posologia diferentes, existem os monofásicos como, por exemplo, Mestranol (0,1mg + noretindrona 0,5 mg) e etinil-estradiol (0,05 mg + linestrenol 1,0mg), bifásicos como etinil-estradiol (0,04mg/ 0,03mg + desogestrel 0,025 mg/ 0,125 mg), orais trifásicos como etinil-estradiol (0,035 mg/ 0,035 mg/ 0,035 mg) + norestisterona (0,5 mg/ 0,75 mg/1,0 mg) e pílula vaginal. Estes são alguns exemplos de COCs disponíveis no Brasil⁸.

Dentro do contexto dos COCs, as tentativas para a diminuição dos efeitos adversos mostraram um certo grau de eficiência na produção de pílulas com base no 17-β estradiol. Como já foi dito, essas pílulas são ótimas para a contracepção, mas, o controle do ciclo não é aceitável para usuários. Estudos mostram que na Finlândia, ainda, pílulas com base em estradiol (Valerato de Estradiol – E2V) são utilizadas, porém, somente em mulheres com 35 a 40 anos que não respondem ao tratamento convencional com pílulas de etinilestradiol⁸.

Outros esforços em pesquisas focam na descoberta de progestógenos que são órgão-específico, como exemplo, o Dienogest (DNG) que inibe a ovulação pela ação nas células granulosas ovarianas, sem inibir a produção de gonadotrofinas centralmente. Mostra ter ação específica no endométrio e é muito mais eficaz que o Levonogestrel, por exemplo. Na Alemanha, o método contraceptivo de pílulas pioneiro é o DNG associado ao etinilestradiol, que mostra ter um ótimo controle do ciclo menstrual. Almeja-se ainda o controle correto do ciclo. Experiências para o amadurecimento do endométrio foram feitas com E2V, e mostraram redução na alteração de humor, cefaléia, perda menstrual e dor pélvica⁹.

Qlaira[®] compõe o grupo de contraceptivos orais combinados (COC), sendo um anticoncepcional hormonal multifásico composto por Valerato de Estradiol (E2V) e Dienogeste (DNG). Sua cartela contém 26 comprimidos ativos e 2 placebo totalizando 28 comprimidos de uso contínuo.[1] O Qlaira[®] possui quatro fases na tentativa de mimetizar a produção hormonal em um ciclo ovulatório normal. Dessa forma os dois primeiros comprimidos do ciclo contêm 3 mg de E2V, os próximos cinco comprimidos possuem 2 mg de E2V e 2 mg de DNG, seguidos por dezessete comprimidos com 2 mg de E2V e 3 mg de DNG. Por fim, há dois comprimidos contendo 1mg de E2V cada e os dois últimos são placebo¹⁰.

Após a ingestão, E2V é rapidamente absorvido através da parede intestinal onde é hidrolisado para 17β-estradiol (1 mg E2V sendo equivalente a 0,76 mg de estradiol-17β). O seu efeito dito como "natural" seria pelo fato de seu regime de permitir níveis estáveis de 17β-estradiol ao longo do ciclo sem óbvia "retirada de estrogênio" durante a fase de placebo, sugerindo que a produção de estrogênio ainda é endógena⁹.

Um estudo europeu foi realizado com 1.377 mulheres, entre 18 e 50 anos, em que elas foram acompanhadas durante 20 ciclos sob o uso regular de Qlaira[®]. O estudo revelou que 7,4% dessas mulheres mostraram-se insatisfeitas e 142 mulheres queixaram-se de efeitos adversos como acne, ganho de peso, dores no peito e cefaleia. Em um estudo em que se comparou Qlaira[®] com Logynon[®], um COC trifásico, durante 7 ciclos, constatou-se que o uso de Qlaira[®] acarreta um perfil lipídico e hemostático com menor impacto em relação ao Logynon[®]. Mas níveis de protrombina e dímero-D, apesar de aumentada em usuárias de Logynon[®], apresentaram-se dentro dos parâmetros de normalidade e com perfil estável. Já a globulina transportadora de hormônio sexual (SHBG) se mostrou com elevação de 63% com o uso de Qlaira[®], permanecendo ainda dentro dos parâmetros aceitáveis, e se elevou em 117% com o uso de Logynon[®]. Outro estudo comparou a ação do Qlaira[®] a do Microgynon[®], monofásico, durante 3 ciclos apenas. Em que se revelou pouca diferença no impacto hemostático das mulheres, sendo que com o uso de Qlaira[®] houve menor aumento do dímero-D¹⁰.

Não há estudos publicados sobre os efeitos do Qlaira[®] em relação à dor pélvica, dismenorrea, metabolismo da glicose e pressão sanguínea. Todavia, estudos apontam um melhor padrão de sangramento com o uso de Qlaira do que com uso de outros anticoncepcionais derivados de Etinilestradiol e Levonogestrel. Efeitos adversos relativos ao uso de Qlaira[®] revelaram-se típicos de COC's no geral¹¹. Dados de ensaios clínicos apontam que a eficácia, os efeitos adversos e a tolerabilidade do Qlaira[®] são comparáveis a outros COC's. Em relação a sua segurança na contracepção todas as precauções, advertências e contra-indicações são iguais a de outros COC's. Sendo assim, os riscos e benefícios de se fazer uso do Qlaira[®] é equivalente aos de outros contraceptivos orais combinados¹².

Para que se possa entender os pontos positivos e negativos do COC Qlaira, deve-se estratificar os malefícios dos anticoncepcionais orais combinados mais antigos. De fato, o COC com base em E2V/DNG mostra, em todos os estudos feitos, um melhor padrão de sangramento em relação aos comprimidos de EE/LNG. Sangramento fora do ciclo e spotings foram vistos em menor frequência, ou foram diminuindo ao longo dos ciclos nas mulheres em uso de E2V/DNG^{13,14}. Isso é explicado pelo padrão de dominância de estrogênio no início do ciclo e a dominância da progesterona do meio do ciclo para o final¹³. Contudo, todos os outros COC, que não são produzidos com E2V,

são extremamente eficientes na redução de sangramento, e é um dos motivos pelo qual mulheres na menacme fazem uso de COC. Não se deve levar em consideração, portanto, a superioridade do Qlaira em relação aos outros COC no âmbito de controle de sangramento menstrual, mas a sua utilização em certas pacientes com sangramento menstrual pesado (Heavy Menstrual Bleeding)^{13,14}.

Além do controle de sangramento, deve-se abordar outros sintomas como dismenorréia, cefaléia e mudança de humor. Não há estudos que comprovem a superioridade do Qlaira em relação aos outros COC na diminuição desses sintomas. Ademais, estudos apontam queixas de outros sintomas colaterais como acne, ganho de peso, dor no peito e cefaléia em pacientes em uso de E2V/DNG¹⁰. Tais efeitos podem não ser vistos em outros COC, o que mostra a superioridade de cada COC em relação a um evento adverso. Ainda assim, as respostas em cada paciente podem ser diferentes, e estudos individuais devem ser feitos para que se aplique a melhor terapia possível.

Por fim, a mais importante complicação do uso de COC com base em Estrógeno é a Trombose Venosa Profunda (TVP). Sabe-se que quanto maior a dose de estrogênio do COC, maior o risco de TVP para a paciente¹³. Esses COC's causam mudanças no perfil hemostático, o que pode provocar um distúrbio de coagulação que culmina em TVP. Os vários estudos feitos, mostraram um menor impacto no perfil lipídico e hemostático nas mulheres em uso de E2V/DNG^{13,14}. Mudança no fragmento de protrombina foi menor em E2V/DNG em relação à EE/LNG, porém alterações no fator VII de coagulação mostrou-se superior em pacientes em uso de EE/LNG, no entanto esses valores foram semelhantes. Ainda, estudo feito com EE/DNG em dois grupos de mulheres, um grupo em uso contínuo por quatro ciclos e o outro em apenas um ciclo, mostrou que um tempo maior de uso não diminui o risco de TVP, como o que ocorre com o padrão de sangramento, visto que as alterações nos fatores de coagulação após quatro ciclos e após um ciclo, foram semelhantes¹³. Outro estudo que compara o uso de COC tanto a base de E2V/DNG quanto EE/LNG, ratifica o fato de que padrões hemostáticos variam menos com uso de COC a base de E2V/DNG¹³, entretanto, embora os resultados sejam tranquilizadores, deve-se ter em mente que os parâmetros lipídicos e hemostáticos são apenas marcadores e têm de ser totalmente validados como bons preditores da ocorrência de eventos clínicos, tais como TVP¹⁴.

4. CONCLUSÃO

Pode-se concluir que há uma carência de experimentos e informações que comprovem o benefício do COC Qlaira em reduzir tromboembolismo venoso.

REFERÊNCIAS

- [1] Healthcare Bayer - Breve História Da Contracepção. [Online]. Disponível em: <<http://www.bayerpharma.com.br/pt/areasterapeuticas/saude-de-a-a-z/contracepcao/metodos-contraceptivos/historiacontracepcao/index.php>>. Acesso em: 13 maio 2016.
- [2] Science H. A evolução dos contraceptivos em imagens. [Online]. Disponível em: <<http://hypescience.com/23788-a-evolucao-doscontraceptivos/>>. Acesso em: 13 maio 2016.
- [3] Pedro JM. A experiência com contraceptivos no Brasil: uma questão de geração. Revista Brasileira de História, São Paulo, 2003; 45(23):239-260. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_art-text&pid=S0102-01882003000100010>. Acesso em: 14 maio 2016.
- [4] Rossi AV. PÍLULAS ANTICONCEPCIONAIS. Projeto **Pibid** - Unicamp, São Paulo, 2012; 1(1):1-7, mar. 2012. Disponível em: <<http://gpquae.iqm.unicamp.br/textos/T2.pdf>>. Acesso em: 05 maio 2016.
- [5] Instituto Bayer®, the Bayer Cross® and Qlaira® are trademarks of Bayer. About Qlaira. January 2014.
- [6] Stewart M, Char B, Bateson D. The pharmacology of combined oral contraceptive pills old and new. Permission granted for use by Family Planning NSW for educational purposes. © RANZCOG, 2014; 16(2):14-17.
- [7] ANVISA. A Anvisa informa sobre os riscos e benefícios do uso de Anticoncepcionais Orais Combinados. Link:<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6c4ef280497a3c3eb6c8beda875a0177/Informativo+sobre+os+riscos+e+benef%C3%ADcios+de+Anticoncepcionais+Orais+Combinados+para+pacientes.pdf?MOD=AJPER>.
- [8] Manual de Anticoncepção: Anticoncepcionais Orais Combinados. © Copyright 2000-2001 Anticoncepção On Line Todos os direitos reservados. <http://www.anticoncepcao.org.br>.
- [9] Fruzzettia F, Bitzerc J, Trémollieres F. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. Copyright © 2012 Informa UK, Ltd. Gynecological Endocrinology. 2012; 28(5):400-408..
- [10] Ansour D. Qlaira®: a 'natural' change of direction. ©FSRH J Fam Plann Reprod Health Care 2009; 35(3):139-142.
- [11] Chaplin S, Mansour D. Qlaira: novel multiphasic oral contraceptive taken continuously. www.prescriber.co.uk, Prescriber 19 October 2009.
- [12] Mersey PAN. Estradiol Valerate and Dienogest (Qlaira®) for Oral Contraception. 30 de mar, 2016.
- [13] Sardo ADS, Bifulco G, Guida M., Etal. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the combined dienogest/ estradiol valerate contraceptive pill. International Journal of Women's Health. 2010; 2:279-290.
- [14] Fruzzettia F, Bitzerc J, Trémollieres F. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. Copyright © 2012 Informa UK, Ltd. Gynecological Endocrinology, 28(5):400-408.