

Progesterógenos: farmacologia e uso clínico

Progesteragens: pharmacology and clinical use

Francieli Vigo¹
Jaqueline Neves Lubianca²
Helena von Eye Corleta³

Palavras-chave

Progesterona
Progestina
Neoplasias da mama e progestinas

Keywords

Progesterone
Progestins
Breast neoplasms and progestins

Resumo

Os progesterógenos são esteroides que podem ser sintéticos ou naturais. A progesterona é o único progesterógeno natural. Os progesterógenos sintéticos tentam mimetizar o efeito da progesterona, e são chamados de progestinas. Cada progestina apresenta diferentes propriedades farmacológicas, dependendo da molécula da qual foi originada, usualmente testosterona e progesterona. Pequenas mudanças estruturais nas moléculas originais levam a diferenças consideráveis na atividade de cada uma das progestinas. O objetivo deste trabalho é revisar a origem dos progesterógenos, as peculiaridades de cada grupo e seu uso clínico mais comum. As informações já levantadas sobre o efeito das progestinas em patologias importantes e prevalentes, como o câncer de mama e eventos tromboembólicos, também será abordado.

Abstract

Progesteragens are natural or synthetic steroids, and progesterone is the only natural one. Synthetic progesteragens, called progestins, were created to mimic the effects of natural progesterone. The progestins have different pharmacological properties depending on the parent molecule, usually testosterone or progesterone, from which they are derived. Very small structural changes in the original molecule may induce considerable differences in the activity of the derivative. The aim of this paper is to review the origin of each progestin, the peculiarities of each group and its most common clinical use. The current knowledge about the effect of progestins on important and prevalent diseases, such as breast cancer and thromboembolic events, will also be addressed.

¹ Ginecologista e Obstetra Residente do Setor de Reprodução Humana da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

² Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Pesquisadora do Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia Molecular do Centro de Pesquisas do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

³ Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRGS; Pesquisadora do Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia Molecular do Centro de Pesquisas do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Coordenadora do Hospital de Clínicas de Porto Alegre Gerar – Núcleo de Reprodução Humana do Hospital Moinhos de Vento – Porto Alegre (RS), Brasil.

Endereço para correspondência: Helena von Eye Corleta – Rua Ramiro Barcellos, 910/905 – CEP 90035-001 – Porto Alegre (RS), Brasil – E-mail: hcorleta@gmail.com

Introdução

Os progestógenos são esteroides que podem ser sintéticos ou naturais. A progesterona é o único progestágeno natural, produzido pelo corpo lúteo ovariano após a ovulação, pela placenta durante a gestação, pelas adrenais e pelo sistema nervoso. Os progestógenos sintéticos tentam mimetizar o efeito da progesterona, e são chamados de progestinas^{1,2}(D). Estas derivam da própria progesterona e da testosterona (Figura 1). Pequenas mudanças estruturais nas moléculas originais podem induzir diferenças consideráveis na atividade de cada um dos seus derivados³ (D). O objetivo deste trabalho é revisar a origem dos progestógenos, as peculiaridades de cada grupo e o seu uso clínico mais comum.

Metodologia

Este é um artigo de revisão no qual foram analisados os principais estudos já publicados sobre as diferentes progestinas existentes. A busca dos trabalhos foi feita entre fevereiro e agosto de 2010, por meio do site da PubMed, elegendo os artigos com mais informação e relevância clínica.

As progestinas oriundas da progesterona são derivadas da 17-alfa-hidroxiprogesterona (17 α -OH-Progesterona) e da 19-Nortestosterona, apresentando as formas acetilada e não acetilada. Os derivados da 19-Nortestosterona são subdivididos em estranos (18 carbonos) e gonanos (17 carbonos). A drospirenona é um análogo da espironolactona.

As progestinas, além de subdividas quanto a sua origem, também o são em gerações (Tabela 1).

As progestinas de primeira geração, comercializadas desde a década de 1960, são derivadas da testosterona e da progesterona e foram usadas principalmente em contraceptivos orais (CO). Por essa razão, tinham como objetivo principal mimetizar o efeito antigonadotrófico da progesterona natural^{1,3} (D). As de primeira geração e derivadas da testosterona (19-Nortestosterona) são chamadas de estranos e representadas pela noretisterona (NET), noretindrona, acetato de noretindrona (NETA), noretinodrel, linestrenol e etinodiol. As três últimas são convertidas em nortisterona na circulação. As derivadas da progesterona (17 α -OH progesterona ou 19-Norprogesterona) são o acetato de medroxiprogesterona (AMP), acetato de megestrol e acetato de ciproterona, entre outros.

As progestinas de segunda geração, derivadas da 19-Nortestosterona (gonanas), são representadas pelo norgestrel e levonorgestrel. As gonanas têm maior atividade progestagênica que as estranas. O levonorgestrel é a forma ativa do norgestrel.

A partir do levonorgestrel originaram-se as chamadas progestinas de terceira geração (novas progestinas): desogestrel, norgestimato e gestodeno. Essas teriam teoricamente menor potencial androgênico, sendo comumente usadas em combinação com etinilestradiol em CO.

As progestinas de terceira e quarta geração foram criadas com o objetivo de produzir a progestina ideal, que tivesse os benefícios da progesterona natural sem os efeitos androgênicos indesejáveis das progestinas mais antigas, como acne, retenção hídrica e queda do HDL³(D).

Há ainda uma quarta geração de progestinas exemplificadas pelo dienogest, nestorone, acetato de nomegestrol, trimegestone e drospirenona. Essas progestinas não têm efeito

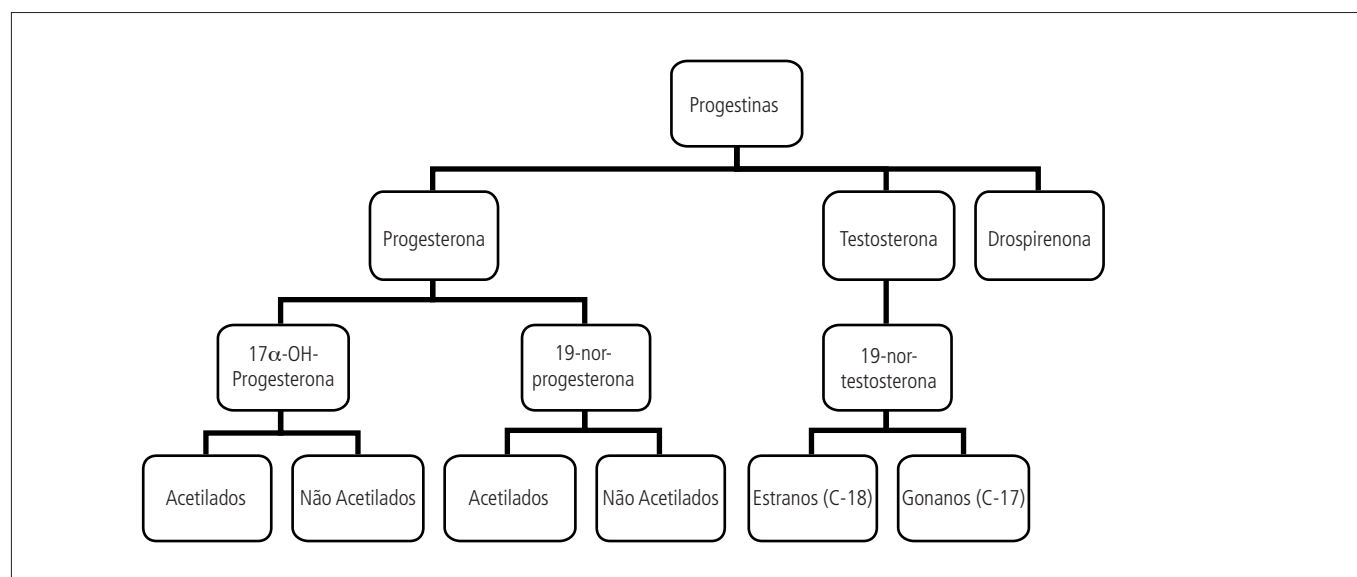


Figura 1 – Organograma das progestinas sintéticas conforme sua origem.

Tabela 1 – Classificação das progestinas sintéticas conforme origem e geração (1ª geração: preta; 2ª geração: vermelho; 3ª geração: azul; 4ª geração: verde)

19-Nortestosterona	19-Norprogesterona (C-20)	17 α -OH-progesterona (C-21)	Análogo da espironolactona
Estranas (C-18)	Medrogestona	Acetato de Medroxiprogesterona	Drospirenona
Noretisterona (NET)	Promegestona	(AMP)	-
Acetato de noretisterona	Demegestona	Acetato de ciproterona	-
Noretinodrel	Nomegestrol	Acetato de clormadinona	-
Linestrenol	Trimegestona	Acetato de megestrol	-
Etinodiol	Nestorona	-	-
Dienogest (DNG)	-	-	-
Gonanas (C-17)	-	-	-
Levonorgestrel (LNG)	-	-	-
Norgestrel (NG)	-	-	-
Desogestrel (DSG)	-	-	-
Gestodene (GES)	-	-	-
Norgestimato	-	-	-

Modificado de^{3,4}

androgênico. O dienogest é considerado uma progestina híbrida derivada dos estranos associado com um grupo 17 ciano-metil⁶(D).

A drospirenona difere dos outros progestógenos por ser a única a ter sua estrutura molecular semelhante a da espironolactona⁶⁻¹²(D).

O efeito progestagênico, tanto da progesterona natural quanto das progestinas, é mediado pelo receptor da progesterona (PR) através de suas duas isoformas: PRA e PRB. Apesar das inúmeras dúvidas sobre a real atuação de cada um desses receptores nos diferentes órgãos-alvo, sabe-se que o PRA e o PRB têm funções distintas. O PRA é fundamental para a função ovariana e uterina, e não é necessário para o desenvolvimento mamário. Já o PRB é essencial para o desenvolvimento mamário, sendo pouco importante para útero e ovários¹³(D).

A atividade e a potência de cada uma das progestinas são avaliadas pelos seus efeitos endometriais. O efeito progestagênico é definido como a capacidade de transformação do endométrio proliferativo em endométrio secretor. Em 1986, King e Whitehead¹⁴(D) analisaram o efeito de diferentes progestinas no endométrio em mulheres pós-menopausa em uso de estrógenos equinos conjugados. Diversos parâmetros bioquímicos foram testados e comparados com valores secretórios pré-menopáusicos correspondentes. Os resultados mostraram que, em comparação à noretindrona (valor 1), o levonorgestrel teve maior potência, enquanto o acetato de medroxiprogesterona teve potência dez vezes menor que a noretindrona, seguido pela diidrogesterona e progesterona (Tabela 2)^{6,14,15}(D).

As progestinas estruturalmente relacionadas à testosterona são consideradas as mais potentes, sendo a noretindrona a menos potente delas. Dentre os estranos e gonanos, o gestodeno, levonorgestrel e desogestrel são mais potentes que o norgestimato¹⁵(D).

Tabela 2 – Comparação entre a potência de diferentes progestinas determinada experimentalmente e a dose terapêutica correspondente

Progestina	Potência Experimental ^a	Dose Terapêutica (mg)
Noretindrona	1	1
Levonorgestrel	8	0,15 – 0,5
Acetato de Medroxiprogesterona	0,1	2,5 – 10
Didrogesterona	0,02	20
Progesterona	0,002	100-300

^aRelativo ao valor 1 da noretindrona. Modificado de^{14,15} (D)

De acordo com a estrutura química, além de ações progestagênicas, as progestinas podem ter atividade antiestrogênica (*down-regulation* de receptores estrogênicos); androgênica (redução de acne, piora do perfil lipídico, hirsutismo); antiandrogênica (inibição da 5-alfa-redutase); e/ou antimineralocorticoide (diminuição da retenção hídrica e salina)³(D). Essas funções se baseiam na capacidade das progestinas de se acoplarem aos receptores dos outros esteroides. A interação com um receptor pode produzir efeitos antagonistas, agonistas ou nenhum efeito clínico^{1,16}(D).

Os estudos de ligação das progestinas aos receptores dos esteroides são geralmente realizados *in vitro* (Tabela 3). Para medir especificamente a atividade androgênica utiliza-se tecido prostático de ratos como fonte de receptores androgênicos¹(D). Estudos mostram que a taxa de afinidade relativa ao receptor foi de 70 e 40%, respectivamente, com levonorgestrel e desogestrel em comparação à testosterona¹⁵(D). Há fatores importantes que afetam a confiança desses testes, especialmente por existir muita variação entre os tecidos animal e humano, gerando dúvidas quanto à extrapolação dos dados de estudos realizados em animais para humanos¹⁵(D).

Em resumo, as progestinas derivadas da 19-Nortestosterona exercem algum tipo de atividade androgênica, e apenas algumas apresentam efeito estrogênico. Entre as derivadas da 17-alfa-hidroxi-progesterona ou 19-Norprogesterona, o acetato de ciproterona é

um potente antiandrogênico, e o acetato de medroxiprogesterona apresenta leve efeito androgênico e exerce efeito glicocorticoide em altas doses. Drospirenona é essencialmente antiminerlocorticoide e exerce algumas funções antiandrogênicas. As diferentes ações das progestinas podem ser vistas na Tabela 4.

Diversos fatores modificam a farmacocinética das progestinas (idade, função renal, função hepática e percentual de gordura corpórea), fazendo com que a mesma dose de medicação leve a diferentes respostas clínicas. A metabolização oral das progestinas é iniciada por enzimas bacterianas intestinais, formando meta-

Tabela 3 – Afinidade de ligação *in vitro* de diferentes progestinas aos receptores dos esteroides

Receptor	Afinidade Relativa (%)					
	TMG	AMP	Noretindrona	Gestodene	Levonorgestrel	Drospirenona
Progesterona	558	298	134	864	323	19
Androgênio	2,4	36	55	71	58	2
Glicocorticoide	13	58	1,4	38	7,5	3
Mineralocorticoide	42	3,1	2,7	97	17	500
Estrogênio	<0,02	<0,02	0,15	<0,02	<0,02	<0,5

TMG: Trimegestona AMP: acetato de medroxiprogesterona
Modificado de¹ (D)

Tabela 4 – Tabela comparativa das ações das diferentes progestinas

Progestina \ Ação	Progestogênica	Antigonadotrópica	Estrogênica	Antiestrogênica	Androgênica	Antiandrogênica	Glicocorticoide	Antiminerlocorticoide
Progesterona	+	+	-	+	-	±	+	+
Diidrogestona	+	-	-	+	-	±	-	±
Medrogestona	+	+	-	+	-	±	-	-
Acetato de Clormadinona	+	+	-	+	-	+	+	-
Acetato de Ciproterona	+	+	-	+	-	++	+	-
Acetato de Megestrol	+	+	-	+	±	+	+	-
AMP*	+	+	-	+	±	-	+	-
Acetato de Nomegestrol	+	+	-	+	-	±	-	-
Promegestona	+	+	-	+	-	-	-	-
Trimegestona	+	+	-	+	-	±	-	±
Drospirenona	+	+	-	+	-	+	-	+
Noretisterona	+	+	+	+	+	-	-	-
Linestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
Noretinodrel	±	+	+	±	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	-	+	+	-	-	-
Norgestimata	+	+	-	+	+	-	-	-
3-Ceto-desogestrel	+	+	-	+	+	-	-	-
Gestodeno	+	+	-	+	+	-	+	+
Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

* AMP: Acetato de Medroxiprogesterona; + forte, ±moderada, - fraca. Adaptada de (23)

A tabela está em formato de imagem, sem possibilidade de edição. Pedimos solicitar ao autor o arquivo aberto para que possamos editar no estilo da revista.

bólitos que, então, entram na corrente sanguínea da veia porta e, conseqüentemente, sofrem metabolismo hepático. Há intensa inativação dos progestógenos devido ao metabolismo de primeira passagem hepática. As substâncias com maior biodisponibilidade oral são gestodeno, desogestrel e acetato de ciproterona. A biodisponibilidade da progesterona é de apenas 10%¹⁷(D).

Na via parenteral também ocorre metabolização hepática, mas há uma concentração muito menor de metabólitos na circulação hepática. A grande desvantagem da via parenteral (intramuscular) é a dor e a irritação no local da injeção.

Há ainda a via vaginal de administração, atualmente muito utilizada em tratamentos de reprodução assistida. O epitélio vaginal apresenta grande potencial de absorção¹⁸(D) e evita o metabolismo hepático de primeira passagem^{2,18}(D). Nessa via ocorre o efeito de “primeira passagem uterina”, que determina concentrações no útero maiores do que as séricas, sendo a concentração de progesterona nas artérias uterinas significativamente maiores do que na artéria radial¹⁹(D). Estudos já mostraram que a rota de administração vaginal leva a níveis plasmáticos maiores do que a rota intramuscular, além de ser aplicado pela própria paciente¹⁹(D).

Progestógenos de uso clínico

Na Tabela 5 estão os principais medicamentos comercializados que contêm progestinas.

Progesterona

Secretada pelo corpo lúteo após a ovulação, tem diversas atividades biológicas. Mantém a gestação por meio de seus efeitos antiestrogênicos: transforma o endométrio em um tecido secretor, permitindo a implantação do blastocisto, e evita novo episódio de ovulação por seu efeito antigonadotrófico. Apresenta também um efeito antiandrogênico, por ser um substrato preferido pela enzima 5-alfa-redutase, acoplando-se ao receptor androgênico e evitando a conversão de testosterona em diidrotestosterona, seu metabólito ativo e andrógeno potente^{1,4}(D). A progesterona cristalina é pobremente absorvida pela via oral. Quando quebrada em partículas menores, chamada de micronizada, apresenta maior absorção. Mesmo assim, tem baixa biodisponibilidade pelo intenso metabolismo de primeira passagem²⁰(D). A progesterona natural vem ganhando atenção no uso de terapia hormonal (TH), pois, além de proteger o endométrio, causa menor sangramento vaginal e menor impacto no perfil lipídico. Atualmente, sabe-se que a dose deve ficar entre 200 e 300 mg para garantir proteção endometrial em pacientes em uso de TH combinada com estrogênio²⁰(D). É mais utilizada como suporte de fase lútea durante tratamento de fertilização assistida.

Diidrogesterona

A diidrogesterona também difere das outras progestinas, pois é um esteroide sintético não-androgênico com estrutura química relacionada à progesterona, com configuração invertida nos carbonos C9 e C10 (Figura 2). Possui maior biodisponibilidade oral quando comparada à progesterona, permitindo o uso de doses 10 a 20 vezes menores. Apresenta alta seletividade pelo receptor de progesterona, sem afinidade pelos receptores androgênicos, estrogênicos ou dos glicocorticoides. Parece não alterar o eixo hipotálamo-hipófise, apresentando nenhum ou fraco efeito sobre a ovulação²¹(D).

Derivados da 19-Nortestosterona (estranos)

Noretindrona/Noretisterona (NET)

Sua biodisponibilidade está entre 47 e 73%, e sofre metabolismo de primeira passagem. Alguns estudos já mostraram que seus metabólitos, diidro e triidro noretindrona, podem ser aromatizados, formando etinilestradiol. A taxa de conversão varia de acordo com a dose de NET administrada, variando entre 0,7 e 1% após o uso de 5 e 10 mg, respectivamente¹⁵(D).

A NET é muito utilizada em CO, contendo apenas progestágeno, as minipílulas. A taxa de falha desse contraceptivo varia de 0,5 a 3%, considerando-se o uso ideal e habitual, sendo imprescindível o uso correto da medicação²²(D). Seus efeitos adversos incluem náusea, tontura, sangramento irregular, sensibilidade mamária e persistência de cistos ovarianos.

Linestrenol

É uma pré-droga convertida *in vivo* rápida e quase totalmente em noretisterona. Não é usada clinicamente²³(D).

Derivados da 19-nortestosterona (gonanos)

Levonorgestrel (LNG)

É uma das progestinas de maior potencial androgênico. Entretanto, seu uso associado a 20 ou 30 µg de etinilestradiol nos CO aumenta os níveis da proteína carreadora de hormônios

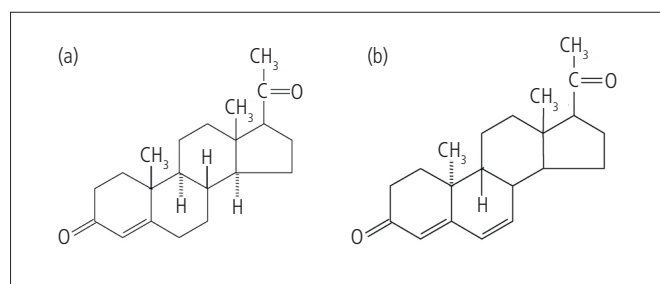


Figura 2 – Estruturas da progesterona (a) e diidrogesterona (b).

Tabela 5 – Tabela dos medicamentos contendo progestinas

Progestina	Uso clínico	Dose	Nome comercial
Progesterona	suporte de fase lútea	80 mg/g - gel	crinone
		100 mg - cápsula	utrogestan, evocanil
Desogestrel	COC	0,15 mg	primera, femina gracil
	minipílula	75 mcg	cerazette, kelly
Gestodeno	COC	0,075 mg	alestra, femiane, diminut
		0,06 mg	minima, alexa
Norgestimato	TH	0,025 mg	avaden
		0,09 mg	prefest
Norelgestromin	adesivo contraceptivo	6 mg	evra
	implante contraceptivo	11,7 mg	nuvaring
Acetato de medroxiprogesterona	CO	10 mg	farlutal, acetoflux
	injetável	150 mg	depoprovera
	TH	2,5 mg	premelle
Acetato de ciproterona	COC	5 mg	premelle ciclo
		2 mg	diane 35, diclin, selene
	TH	2 mg	climene
Drospirenona	COC	3 mg	yaz, yasmin
	TH	2 mg	angeliq
Trimegestona	TH	0,125 mg	totelle
Nomegestrol	TH	5 mg	lutenil
Clormadinona	COC	2 mg	belara
Etonogestrel	implante contraceptivo	68 mg	implanon
Noretindrona	CO	0,25 mg – cp	ciclovulon
		50 mg/ml - injt	mesigyna, noregyna
	TH	0,5 mg - cp	activeville, suprelle
Levonorgestrel	COC	1 mg – cp	cliane, gineane, suprema
		0,1 mg	level, miranova
		0,15 mg	ciclo 21, microvlar
	Pilula do dia seguinte	0,25mg	evanor, neovlar
0,75mg		postinor, pozato	
TH	1,5mg	postinor uno	
	0,25mg	cicloprimogyna	

COC: contraceptivo oral combinado; CO: contraceptivo oral; TH: terapia hormonal.

sexuais (SHBG) e diminui a testosterona livre, resultando em melhora dos sinais androgênicos²⁴(A). Tem excelente biodisponibilidade oral, sendo utilizado em contracepção de emergência, agindo por meio da supressão da ovulação²⁵(D).

Também está disponível na forma de implante contraceptivo subdérmico. Ensaio clínico randomizado recente mostra que os implantes subcutâneos contendo LNG associam-se à redução dos níveis séricos de testosterona, androstenediona, diidrotestosterona e SHBG, além de não afetar a função sexual das usuárias²⁴(A).

Os dispositivos intrauterinos com LNG são utilizados como método contraceptivo e, mais recentemente, para proteção endometrial em TH²⁶(D). Seu efeito é fundamentalmente local, apresentando concentração endometrial muito superior à concentração plasmática. Há importante redução do sangramento uterino, portanto, uma opção para pacientes com menometrorragia²⁴(A).

Desogestrel, gestodeno e norgestimato

As chamadas progestinas de terceira geração foram criadas com o propósito de diminuir os efeitos androgênicos das progestinas mais antigas. Atualmente, são bastante utilizadas nos CO. Apesar de seus benefícios, alguns estudos demonstraram aumento das taxas de episódios tromboembólicos em usuárias CO contendo essas progestinas²⁷(A).

O desogestrel é uma pré-droga; sua atividade progestacional é medida por meio de um de seus metabólitos, o 3-ceto-desogestrel²⁰(D). Há um aumento progressivo na concentração sérica de 3-ceto-desogestrel após administração de CO contendo 150 µg de desogestrel em combinação com 30 µg de etinilestradiol EE. Estudo que acompanhou 11 mulheres durante o período de um ano comprova tal observação. Sugere-se que o aumento da proteína SHBG provocada pelo EE seja responsável pelo aumento²⁰(D).

Após administração de contraceptivo oral contendo 75 µg de gestodeno e 30 µg de etinilestradiol, os níveis plasmáticos do

gestodeno são significativamente mais altos quando comparados a outras progestinas. Esse fato é surpreendente, porque 75µg de gestodeno é a menor dose já usada de qualquer progestina em um CO. Isso pode ser explicado porque o gestodeno tem alta afinidade com as SHBG: após administração oral, aproximadamente 75% dele se liga à proteína SHBG¹⁵(D).

Pouco se sabe sobre a biodisponibilidade do norgestimato. Ele é também uma pré-droga, e seu metabólito ativo é o levonorgestrel-3-oxime. Cerca de 20% do norgestimato administrado por via oral é convertido em levonorgestrel²⁰(D).

Etonogestrel

É um metabólito biologicamente ativo do desogestrel. Essa é a progestina contida no implante contraceptivo de bastão único atualmente disponível (Implanon[®]), e também no anel vaginal (NuvaRing[®]), entretanto nesta última apresentação está associado ao EE. Apresenta perfil androgênico mais favorável que o LNG²⁸(D).

Norelgestromin

É um metabólito biologicamente ativo do norgestimato, presente na anticoncepção transdérmica (Evra[®])²⁸(D).

Dienogest

É estruturalmente relacionado à noretisterona, derivada da testosterona, porém, com efeito antiandrogênico. Apresenta alta biodisponibilidade, meia vida curta¹(D) e cerca de 40% do efeito antiandrogênico do acetato de ciproterona (CPA), sendo esta considerada a progestina mais antiandrogênica⁵. Em combinação com etinilestradiol em CO, apresenta um bom controle do sangramento e melhora de sinais e sintomas androgênicos^{29,30}(D). Estudos de TH comparando o perfil lipídico de usuárias de valerato de estradiol mais dienogest com estradiol mais noretisterona encontraram queda do colesterol total e aumento de 18% nos níveis de HDL no grupo do dienogest, com aumento dos níveis de triglicerídeos³¹(A).

Muito recentemente foi autorizado o uso de CO quadrifásico, contendo a combinação dienogest (DNG) e valerato de estradiol (E₂V). As doses contidas nesse contraceptivo são as seguintes: E₂V 3 mg nos dias 1 e 2, E₂V 2 mg/DNG 2 mg entre os dias 3-7, E₂V 2 mg/DNG 3 mg entre os dias 8-24, E₂V 1 mg nos dias 25 e 26 e placebo nos dias 27 e 28. Estudo fase III publicado em março de 2011 mostra que este CO apresenta alta taxa de eficácia confiabilidade, boa tolerabilidade e baixo grau de insatisfação pelas usuárias³²(A). O índice de Pearl ajustado (falha do método) é de 0,51 (limite superior com intervalo de confiança de 95% = 0,97) e o índice de Pearl

sem ajuste (falha pelo uso) é de 1,01 (1,59) para mulheres entre 18 e 25 anos³³(D). Existem várias críticas em relação a esse novo CO: pouco se sabe sobre o risco de eventos adversos (trombose, doenças mamárias) e inconveniência da formulação, já que apresenta cinco diferentes dosagens hormonais dentro de um mesmo ciclo.

Derivados da 17α-oh-progesterona (C21)

Acetato de medroxiprogesterona (AMP)

A farmacocinética do AMP é pouco conhecida e apresenta meia vida de aproximadamente 24 horas. Na circulação, o AMP liga-se inespecificamente à albumina e passa por intensa metabolização. O AMP é classicamente prescrito para terapia hormonal em mulheres após a menopausa, em regime cíclico ou contínuo, associado a algum estrogênio. Apresenta leve ação androgênica e, quando em altas doses, tem atividade glicocorticoide, levando à modulação da imunidade do epitélio vaginal⁶(D). Usado como contraceptivo injetável trimestral (150mg), tem como efeitos adversos o ganho de peso, mudança de humor, cefaleia e irregularidade menstrual (tendência a oligomenorreia). Por levar à diminuição importante nos níveis de estradiol, existe associação entre o uso de AMP de depósito e diminuição da densidade mineral óssea, embora não exista evidência que comprove o aumento da incidência de fraturas em usuárias de AMP³⁴. Estudos da Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstram que o AMP previne contra a neoplasia endometrial e não está associado ao aumento de risco para câncer de ovário, mama e colo uterino^{35,37}(B).

Acetato de ciproterona

Essa progestina é a de maior potencial antiandrogênico, com biodisponibilidade de aproximadamente 100%³⁸(D). A ação antiandrogênica do acetato de ciproterona ocorre pelos seguintes mecanismos: a) ligação com receptores intracelulares de testosterona e diidrotestosterona, inibindo sua atividade; b) ação antigonadotrófica, reduzindo a secreção de LH e, consequentemente, a secreção ovariana de androgênios; c) inibição da atividade da 5-α-redutase, diminuindo a conversão de testosterona em diidrotestosterona; d) aumento da depuração de testosterona. Diversos estudos comprovam sua eficácia no tratamento do hirsutismo e da acne, independentemente de estar ou não associada ao etinilestradiol³⁹(D). Os efeitos adversos relatados são astenia, diminuição de libido, mastalgia e cefaleia; em doses altas, pode causar amenorreia, ganho de peso e hepatite³⁹(D).

Acetato de clormadinona

Apresenta potência cerca de 1/3 maior que a progesterona, leve efeito glicocorticoide, efeito antiestrogênico e antiandrogênico (compete com a testosterona e diidrotestosterona na ligação ao receptor de androgênio, além de inibir a 5- α -redutase), além de ter excelente efeito antigonadotrófico. É utilizado isoladamente como contraceptivo em pacientes de alto risco cardiovascular ou em combinação com o etinilestradiol⁴⁰(D).

Acetato de megestrol

Possui biodisponibilidade similar ao AMP, próximo de 100%. Não se liga ao SHBG, mas sim à albumina²³(D). Revisão sistemática da Biblioteca Cochrane considera o acetato de megestrol terapia eficaz para anorexia/caquexia provocada pelas neoplasias⁴¹(A).

Análogo da espironolactona

Drospirenona (DSP)

Progestina derivada da espironolactona, com efeito essencialmente antimineralocorticoide⁴¹(D), tem meia vida longa (32 horas) e biodisponibilidade de 66%³(D). É a progestina mais semelhante à progesterona natural sem qualquer efeito glicocorticoide. Estudos sobre a farmacologia da drospirenona mostram aumento da excreção urinária de sódio, além do aumento dos níveis de renina e aldosterona, não alterando, com isso, os níveis de pressão arterial¹²(D). Nos primeiros três meses de uso, há leve diminuição de peso em comparação ao uso de placebo⁴³(B).

Apresenta 30% do efeito antiandrogênico da ciproterona¹(D). Seus efeitos antiandrogênicos resultam da redução da produção ovariana e adrenal de testosterona e seus derivados e do bloqueio de receptores androgênicos. Observa-se melhora de sintomas clínicos androgênicos, além de benefício no perfil lipídico das usuárias, com elevação dos níveis de HDL apesar de discreto aumento dos triglicerídeos.

Derivados da norprogesterona

Seus derivados são considerados moléculas progestagênicas puras, pois têm grande afinidade com o receptor de progesterona. Incluem substâncias acetiladas (acetato de nomegestrol) e não acetiladas (trimegestona, demegestona, promegestona e nestorone[®])¹(D).

Acetato de Nomegestrol

Progestina desenhada para se ligar especificamente ao receptor de progesterona e ter baixa afinidade com os outros receptores

de esteroides. Apresenta alta absorção via oral. Dose de 1,25 mg/dia, inibe a ovulação sem inibir o crescimento folicular. Quando usado em doses de 2,5 a 5 mg/dia, inibe tanto a ovulação quanto o desenvolvimento folicular. Tem efeito antiestrogênico no endométrio e efeito antiandrogênico parcial (cerca de 20 vezes menor do que o acetato de ciproterona). Parece não alterar o peso corporal, níveis glicêmicos e perfil lipídico⁴⁴(D). Existe também um implante contraceptivo anual, disponível no Brasil, que libera cerca de 100 μ g/dia de acetato de nomegestrol. Apesar de pouco estudado, mostra eficácia contraceptiva e parece não ter efeitos deletérios em parâmetros metabólicos, como pressão arterial, perfil lipídico e glicêmico⁴⁵(D).

Promegestona (R5020)

Potente progestágeno sem efeito androgênico e intenso efeito antiestrogênico. Possui alta absorção pela via oral e meia vida curta⁴⁶(D). Ainda sem uso clínico definido.

Trimegestona

É a pré-droga da promegestona, e tem capacidade para inibir a ovulação equivalente ao AMP. Liga-se ao receptor de progesterona com maior afinidade que AMP, noretisterona e levonorgestrel. Possui baixa afinidade com receptores androgênicos, mineralocorticoides e glicocorticoides. Não tem ação estrogênica. É utilizada em esquemas de TH, apresentando segurança endometrial⁴⁷(D). Ensaio clínico randomizado publicado em 2002 mostra que a trimegestona não antagoniza os efeitos benéficos do estrogênio no perfil lipídico das usuárias de TH, resultando em aumento dos níveis de HDL⁴⁸(A).

Nestorona

É um dos progestógenos mais potentes quanto às atividades progestacional e antiovatória. É dez vezes mais potente que o levonorgestrel. Não é ativo pela via oral, sendo, por isso, utilizado pela via vaginal ou transdérmica. Tem alta afinidade pelos receptores de progesterona e, assim como a progesterona, não se liga aos SHBG¹(D). Não apresenta efeito androgênico ou antiandrogênico quando administrado na dose de até 20 mg/kg/dia, a qual é muito superior àquela empregada para se obter efeito contraceptivo³(D). Existe um anel contraceptivo que libera nestorona, e estudos clínicos comprovam sua eficácia contraceptiva com doses de 75 μ g/dia. Por seu forte efeito antiestrogênico, também pode ser usado em TH. Estudos preliminares mostram proteção endometrial adequada e melhora sintomática com TH de via transdérmica⁴⁹(D).

Demegestona e medrogestona

Não têm uso clínico estabelecido.

Progestinas e patologia mamária

O efeito das diferentes progestinas nas patologias mamárias, em especial no câncer de mama, é muito controverso. O tipo de progestina utilizada, sua dose, duração e associação ou não ao estrogênio determinam se o efeito será proliferativo ou antiproliferativo no tecido mamário¹(D).

Os receptores de progesterona, PRA e PRB, têm diversas ações no tecido mamário. As progestinas apresentam diferentes afinidades para esses dois receptores, explicando porque podem ter ações distintas no tecido mamário. A associação das progestinas ao etinilestradiol (EE), de uso clínico frequente (por exemplo, anticoncepcionais orais combinado – COC), provoca mudanças na afinidade e na expressão dos receptores PRA e PRB no tecido mamário. O AMP, por exemplo, usado isoladamente, não altera os níveis de seus receptores, mas quando associado ao EE, aumenta o PRA em relação ao PRB¹³(D).

Além de modificações nos receptores, as progestinas podem alterar os níveis de enzimas associadas à metabolização dos estrogênios. Sabe-se que os níveis de estrogênio estão diretamente ligados à formação e à perpetuação do câncer de mama. Algumas progestinas podem bloquear a sulfatase e a 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1, enzimas responsáveis pela síntese de estradiol no tecido mamário normal e tumoral^{50,51}(D).

A maioria dos estudos já realizados utilizou progestinas antigas em suas análises. O ensaio clínico randomizado WHI mostrou aumento na incidência de câncer de mama nas usuárias de TH após 5 anos de tratamento. A TH desse estudo era a associação de estrógenos equinos 0,625 mg e AMP 2,5 mg/dia⁵²(A). O estudo observacional, conhecido como *Million Women Study*, encontrou aumento no risco de câncer de mama em usuárias de TH em comparação ao grupo de não usuárias, aumento significativamente maior quando havia progestina associada ao estrogênio, independentemente do tipo de progestina (AMP, levonorgestrel e noretisterona) utilizada⁵³(B). Outro estudo observacional publicado em 2005 verificou associação de diferentes progestinas com o risco de câncer de mama, referindo não haver aumento de risco com o uso de progesterona natural⁵⁴(B).

Progestinas e tromboembolismo (TE)

A associação entre COC e TE é principalmente determinada pelo componente estrogênico dessas substâncias. Os

contraceptivos contendo apenas progestinas usualmente não são considerados medicamentos de risco para a ocorrência de TE. No entanto, metanálise publicada em 2009⁵⁵(A) sugere existir leve aumento no risco de tromboembolismo venoso em usuárias de contraceptivos contendo apenas progestógenos. Deve-se, no entanto, ter cautela com tal observação, já que vários fatores de confusão podem determinar esse aumento de risco. Tais medicações são classicamente prescritas para pacientes com fatores de risco conhecidos para TE, como obesidade, tabagismo e trombose prévia, sendo esses fatores de risco independentes⁵⁶(B).

Os COC de terceira geração apresentam, teoricamente, menor androgenicidade (redução de acne, oleosidade e queda de cabelo, oleosidade da pele), porém, o dobro de risco de fenômenos tromboembólicos (RR=7; IC95% 1,4 – 2,0) quando comparados aos de segunda geração, como demonstrado em metanálise que excluiu estudos patrocinados pela indústria farmacêutica⁵⁵(A). Esse resultado não pode ser explicado por potenciais vieses de seleção ou análises inadequadas. Em 2009, estudo de caso controle demonstrou que o risco de trombose venosa profunda (TVP) está associado à dose de etinilestradiol e aos diferentes progestógenos. O uso de COC com levonorgestrel aumenta o risco de trombose venosa em quase quatro vezes (OR 3,6, IC95% 2,9 - 4,6), com gestodene, 5,6 (OR 5,6, IC95% 3,7 - 8,4), com desogestrel, 7,3 (OR 7,3, IC95% 5,3 - 10,0), com acetato de ciproterona, 6,8 (OR 6,8, IC95% 4,7 – 10,0), com drospironona, 6,3 (OR 6,3, IC95% 2,9 - 13,7) em relação às não usuárias⁵⁷(D).

Apesar de o risco absoluto de TVP e embolismo pulmonar (EP) ser bastante pequeno em usuárias de COC, o excesso de risco deve ser considerado na decisão de qual COC prescrever. A possibilidade de o efeito desses COC sobre TVP ser compensado pela diminuição de risco de eventos cardiovasculares potencialmente fatais (acidente vascular cerebral isquêmico e infarto agudo de miocárdio), por serem compostos de menor efeito androgênico, não foi claramente demonstrada em estudos observacionais e experimentais⁵⁸(D). A combinação com drospironona (EE 30 μ g e DRSP 3 mg), aprovada por FDA em 2001, não diferiu das demais progestinas em relação ao risco de TVP. Coorte multicêntrica (*European Active Surveillance Study – EURAS*)⁵⁹(B) não encontrou diferença significativa no risco de eventos tromboembólicos venosos (TVP/EP) quando a drospironona foi comparada a combinações com levonorgestrel (OR ajustada: 1,0; IC95% 0,6-1,8), com outros progestógenos (OR ajustada: 0,8; IC95% 0,5-1,3) ou com todas as combinações disponíveis (OR ajustada: 0,9; IC95% 0,6-1,4). Também não foi demonstrada diferença significativa no risco de eventos

tromboembólicos arteriais, arritmias ou morte entre as diversas combinações. Com base nesses resultados, apenas se pode inferir que a associação com drospironona não tem o dobro de risco para tais eventos em comparação a progestógenos contidos em combinações até então disponíveis. Porém, não se pode afirmar que esse risco é menor do que aquele esperado para levonorgestrel, pois seria necessário estudar pelo menos o dobro de pacientes. Achado adicional desse estudo foi que mulheres com índice de massa corporal superior ou igual a 30 apresentaram três vezes mais risco de fenômenos TEV do que aquelas com IMC normal (entre 20 e 24,9), reforçando a obesidade como fator de risco a ser considerado no momento da prescrição de COC⁵⁹(B).

Assim, não parece haver indicação para que compostos de terceira geração sejam tomados como fármacos referência. Ressalta-se que o maior risco de acidentes tromboembólicos ocorre com o primeiro uso dos AOC (RR=3,1; IC95% 2,0 - 4,6)⁵⁹ (B). não havendo forte justificativa para a troca de AO em pacientes que já iniciaram e estão bem adaptadas⁵⁹(B).

Conclusão

As progestinas têm diferentes propriedades farmacológicas dependentes de sua molécula originária. Variações estruturais mínimas induzem diferenças importantes na atividade. As primeiras tinham objetivos contraceptivos claros; as seguintes tiveram como objetivo diminuir os efeitos androgênicos; e as de quarta geração são desenhadas para não ter ação androgênica ou estrogênica, tendo efeitos fisiológicos similares aos da progesterona natural, porém, com melhor biodisponibilidade.

No que se refere às ações cardiovasculares, teoricamente, as progestinas menos androgênicas têm menor impacto sobre o perfil lipídico. Entretanto, têm maiores alterações no sistema de coagulação. Outra controvérsia importante é o efeito das diferentes progestinas sobre a mama, proliferativo ou apoptótico. A comunidade médica aguarda por ensaios clínicos randomizados que respondam essas questões clínicas. Só assim poderemos individualizar a prescrição desse hormônio.

Leituras suplementares

- Sitruk-Ware R. New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. *Drugs Aging*. 2004;21(13):865-83.
- Levy T, Yairi Y, Bar-Hava I, Shalev J, Orvieto R, Ben-Rafael Z. Pharmacokinetics of the progesterone-containing vaginal tablet and its use in assisted reproduction. *Steroids*. 2000;65(10-11):645-9.
- Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update*. 2006;12(2):169-78.
- Schumacher M, Guennoun R, Ghomari A, Massaad C, Robert F, El-Etr M, et al. Novel perspectives for progesterone in hormone replacement therapy, with special reference to the nervous system. *Endocr Rev*. 2007;28(4):387-439.
- Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospironone. *Steroids*. 2003;68(10-13):891-905.
- Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1-2):151-7.
- Nath A, Sitruk-Ware R. Parenteral administration of progestins for hormonal replacement therapy. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2009;14(2):88-96.
- Fu XD, Giretti MS, Goglia L, Flamini MI, Sanchez AM, Baldacci C, et al. Comparative actions of progesterone, medroxyprogesterone acetate, drospironone and nesterone on breast cancer cell migration and invasion. *BMC Cancer*. 2008;8:166.
- Sitruk-Ware R. New hormonal therapies and regimens in the postmenopause: routes of administration and timing of initiation. *Climacteric*. 2007;10(5):358-70.
- Sitruk-Ware R. Routes of delivery for progesterone and progestins. *Maturitas*. 2007;57(1):77-80.
- Schumacher M, Sitruk-Ware R, De Nicola AF. Progesterone and progestins: neuroprotection and myelin repair. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(6):740-6.
- Krattenmacher R. Drospironone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*. 2000;62(1):29-38.
- Jerome F, SI, Bruce A, Lessey. The Structure, function and evaluation of the female reproductive tract. In: Yen SSC, Jaffe RB, editors. *Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 195.
- King RJ, Whitehead MI. Assessment of the potency of orally administered progestins in women. *Fertil Steril*. 1986;46(6):1062-6.
- Stanczyk FZ. All progestins are not created equal. *Steroids*. 2003;68(10-13):879-90.
- Wiegatz I, Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006;11(3):153-61.
- de Ziegler D, Fanchin R. Progesterone and progestins: applications in gynecology. *Steroids*. 2000;65(10-11):671-9.
- von Eye Corleta H, Capp E, Ferreira MB. Pharmacokinetics of natural progesterone vaginal suppository. *Gynecol Obstet Invest*. 2004;58(2):105-8.
- Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol*. 2000;95(3):403-6.
- Stanczyk FZ. Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy and contraception. *Rev Endocr Metab Disord*. 2002;3(3):211-24.
- Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*. 2009;65 Suppl 1:S3-11.
- Freeman S, Shulman LP. Considerations for the use of progestin-only contraceptives. *J Am Acad Nurse Pract*. 2010;22(2):81-91.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1-2):171-80.
- Kovalevsky G, Ballagh SA, Stanczyk FZ, Lee J, Cooper J, Archer DF. Levonorgestrel effects on serum androgens, sex hormone-binding globulin levels, hair shaft diameter, and sexual function. *Fertil Steril*. 2010;93(6):1997-2003.
- Leung VW, Levine M, Soon JA. Mechanisms of action of hormonal emergency contraceptives. *Pharmacotherapy*. 2010;30(2):158-68.
- Ewies AA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system--the discontinuing story. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(10):668-73.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S103-S13.
- Pérez-Campos EF. Ethinylestradiol/dienogest in oral contraception. *Drugs*. 2010;70(6):681-9.

30. Foster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs*. 1998;56(5):825-33.
31. Mueck AO, Seeger H, Lütke R, Gräser T, Wallwiener D. Effect on biochemical vasoactive markers during postmenopausal hormone replacement therapy: estradiol versus estradiol/dienogest. *Maturitas*. 2001;38(3):305-13.
32. Palacios S, Wildt L, Parke S, Machlitt A, Römer T, Bitzer J. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(1):57-62.
33. Jensen JT. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(7):1147-57.
34. Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception*. 2006;73(5):470-87.
35. Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: a multinational study. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Lancet*. 1991;338(8771):833-8. 36. Skegg DC, Noonan EA, Paul C, Spears GF, Meirik O, Thomas DB. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies. *JAMA*. 1995;273(10):799-804.
37. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive squamous cell cervical cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Contraception*. 1992;45(4):299-312.
38. Schneider HP. Androgens and antiandrogens. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;997:292-306. 39. Falsetti L, Gambera A, Platto C, Legrenzi L. Management of hirsutism. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(2):89-99.
40. Druckmann R. Profile of the progesterone derivative chlormadinone acetate - pharmacodynamic properties and therapeutic applications. *Contraception*. 2009;79(4):272-81.
41. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD004310.
42. Oelkers W, Berger V, Bolik A, Bähr V, Hazard B, Beier S, et al. Dihydrospirorenone, a new progestogen with antimineralocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(4):837-42.
43. Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception*. 2000;61(2):105-11.
44. Lello S. Nomegestrol acetate: pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy. *Drugs*. 2010;70(5):541-59.
45. Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception*. 2002;65(1):47-62.
46. Raynaud JP, Ojasoo T. [Promegestone, a new progestin]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1983;12(7):697-710.
47. Grubb G, Spielmann D, Pickar J, Constantine G. Clinical experience with trimegestone as a new progestin in HRT. *Steroids*. 2003;68(10-13):921-6.
48. Meuwissen JH, Beijers-De Bie L, Vihtamaki T, Tuimala R, Siseles N, Magaril C, et al. Assessment of the metabolic tolerance in postmenopausal women over a 1-year period of two hormone replacement therapies containing estradiol in combination with either norgestrel or trimegestone. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16(2):155-62.
49. Sitruk-Ware R, Small M, Kumar N, Tsong YY, Sundaram K, Jackanicz T. Nestorone: clinical applications for contraception and HRT. *Steroids*. 2003;68(10-13):907-13.
50. Horwitz KB, Sartorius CA. Progestins in hormone replacement therapies reactivate cancer stem cells in women with preexisting breast cancers: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3295-8.
51. Pasqualini JR. Progestins and breast cancer. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(Suppl 1):32-41.
52. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
53. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27.
54. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2005;114(3):448-54.
55. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*. 2001;323(7305):131-4.
56. Bergendal A, Odland V, Persson I, Kieler H. Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(3):261-6.
57. 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;339:b2921.
58. Vandenbroucke JP, Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Incidence of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. Risk is particularly high with first use of oral contraceptives. *BMJ*. 2000;320(7226):57-8.
59. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75(5):344-54.