

Ormeloxifeno Interesse Contracetivo

Joana Caldeira Valverde de Azeredo Vasconcelos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Moutinho

junho de 2021

Agradecimentos

Ao Professor Doutor José Alberto Moutinho,

À FCS-UBI,

E um especial obrigado à minha família e amigos.

Resumo

Introdução: O acesso a métodos contraceptivos modernos, seguros e eficazes é fundamental para a saúde e o bem-estar global dos indivíduos, para além do sustentável desenvolvimento dos países. O Governo da Índia introduziu no seu plano nacional de saúde um novo método contraceptivo, oral e não hormonal, o ormeloxifeno, em que o esquema de dosagem é de toma semanal.

Objetivos: Avaliar o nível de evidência atual sobre o ormeloxifeno como método contraceptivo seguro e eficaz. A análise foi realizada em função de quatro parâmetros: mecanismo de ação, eficácia contraceptiva, farmacocinética, segurança e possíveis reações adversas associadas.

Métodos: Foi feita uma pesquisa bibliográfica em diversas bases de dados, incluindo as indianas. Apenas se incluíram estudos do ormeloxifeno como método contraceptivo em humanos.

Resultados: Os resultados incluíram ensaios clínicos, *guidelines*, relatórios anuais e complementada com o recurso a artigos de revisão e bibliografia relevante para o tema. Dos estudos incluídos, quatro analisaram o mecanismo de ação, a farmacocinética em mulheres saudáveis foi avaliada por 10 estudos e nas mulheres em aleitamento materno por 6 estudos. A eficácia contraceptiva foi reportada em 11 artigos, dos quais 3 são estudos observacionais e 1 é retrospectivo. Os efeitos secundários, relatadas nos vários artigos, revelam uma diversidade de possíveis reações. Como contraceção de emergência, é analisado em apenas num estudo.

Discussão: O ormeloxifeno como método contraceptivo atua criando um desfasamento entre a maturação do endométrio e do zigoto, impossibilitando a implantação. Visto que possui uma longa meia-vida (cerca de 7 dias), é possível um esquema de toma semanal. Possui lenta/moderada absorção e é amplamente distribuído pelos tecidos. Nas mulheres em aleitamento materno os resultados mostraram que é seguro. A eficácia contraceptiva mostrou alguma variação entre os diversos estudos, com um índice de Pearl de 0.83 a 4.2. As reações adversas foram diversas e discrepantes entre os estudos. No entanto, a mais frequente foram irregularidades do ciclo menstrual, com ciclos de longa duração, e hemorragia prolongada.

Conclusão: Dada toda a incerteza e diversidade dos efeitos adversos e da eficácia contraceptiva dos estudos, além do mecanismo de ação por esclarecer adequadamente, é demonstrada uma falta de evidência para que seja possível retirar conclusões significativas, e por isso qualquer tipo de recomendação como contraceptivo eficaz e seguro. Assim, é necessário, mais investigação, além de que os estudos devem ser mais robustos, com maior tamanho da amostra, tempos de seguimento e diversidade da amostra.

Palavras-chave

Ormeloxifeno; Centchroman; Contraceptivo; Oral; Não-Hormonal.

Abstract

Introduction: Access to modern, safe and effective contraceptive methods is fundamental to the overall well-being and health, in addition to sustainable development of countries. The Government of India has introduced in its national health plan a new contraceptive method, oral and non-hormonal – ormeloxifene.

Objectives: To assess the current level of scientific evidence on ormeloxifene as a safe and effective contraceptive method, through the individual analysis of four parameters: mechanism of action, contraceptive efficacy, pharmacokinetics, safety and possible associated adverse reactions.

Methods: A literature search was carried out in several databases, including Indian ones. There was no time restriction included, however the information collected was limited to pharmacological use in humans, with the aim of obtaining the best evidence in humans.

Results: The results included clinical trials, guidelines, regular reports and supplemented with the resource of review articles and bibliography relevant to the topic. Of the included studies, four analysed the mechanism of action, the pharmacokinetics in healthy women was evaluated by 10 studies and in breastfeeding women by 6 studies. Contraceptive efficacy was reported in 11 articles, of which 3 are observational studies and 1 is retrospective. Side effects, reported in the various articles, reveal a variety of reactions. As emergency contraception, it is analysed in just one study.

Discussion: Ormeloxifene, as a contraceptive method, by creating a gap between the maturation of the endometrium and the zygote, prevents implantation. Since it has a long half-life (about 7 days), a weekly regimen is possible. It has slow/moderate absorption and is widely distributed in tissues. In breastfeeding women, the results showed that it is safe. Contraceptive efficacy showed some variation across studies, with a Pearl score of 0.83 to 4.2. Adverse reactions were diverse and discrepant between studies. However, the most frequent were menstrual cycle irregularities, with long-lasting cycles, and prolonged bleeding.

Conclusion: Given all the uncertainty and diversity of adverse effects and contraceptive efficacy of the studies, in addition to the mechanism of action to be adequately clarified, a lack of evidence to be able to draw significant conclusions is demonstrated, and therefore any type of recommendation as a contraceptive effective and safe. Thus, further investigation is needed, in addition to the fact that studies should be more robust, with a larger sample size, follow-up times and sample diversity.

Keywords

Ormeloxifene; contraceptive; Oral; Non-Hormonal; Centchroman.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Palavras-chave	vi
Abstract	vii
Keywords	viii
Lista de Tabelas	xi
Lista de Acrónimos	xiii
Lista de Unidades	xv
Capítulo 1 - Introdução	1
1.1. Contextualização e Métodos Contracetivos	1
Capítulo 2 - Objetivos	7
Capítulo 3 - Metodologia	9
Capítulo 4 - Resultados	11
4.1. Mecanismo de Ação	11
4.2. Farmacocinética	15
4.2.1. Mulheres Saudáveis	15
4.2.2. Mulheres em Aleitamento Materno	23
4.3. Eficácia	28
4.4. Efeitos Secundários	34
4.5. Como Contracetivo de Emergência	45
Capítulo 5 – Considerações Finais	47
5.1. Discussão	47
5.2. Conclusões e Perspetivas Futuras	49
Capítulo 6 – Referências Bibliográficas	51
Apêndices	55
Anexos	63

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Condições médicas em que a gravidez não planeada está associada a um risco elevado de desfecho desfavorável (materno, fetal e/ou natal) [Tabela adaptada do Consenso sobre contraceção 2020].....	4
Tabela 2 - Adaptado de Spacing Methods. Legenda: Taxa =nº de mulheres que tem gravidez não planeada por 100 mulheres.....	29

Lista de Acrónimos

AUC	<i>Area Under the Curve</i> (Área abaixo da curva)
CBG	<i>Cortisol Binding Globulin</i> / Globulina de ligação ao Cortisol
CDRI	Central Drug Research Institute
CE	Contraceção de Emergência
CHC	Contraceção Hormonal Combinada
CHO	Contraceção Hormonal Oral
CIPD	Conferência Internacional sobre População e Desenvolvimento
<i>Cl</i>	<i>Clearence</i>
C_m	Concentração no leite
$C_{Máx}$	Concentração no pico máximo
C_{Min}	Concentração mínima
C_s	Concentração no soro
C_{ss}	Concentração no estado de equilíbrio
$C_{ss,m}$	Concentração no estado de equilíbrio no leite materno
D_{Inf}	Dose ingerida pela criança
DIU	Dispositivo Intrauterino
DIU-Cu	Dispositivo Intrauterino com Cobre
FSH	Hormona Foliculoestimulante / Follicle-Stimulating Hormone
GnRH	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i> / Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
GTP	Glucosideotrifosfato
Hb	Hemoglobina
HDL	Lipoproteína de elevada densidade
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HUA	Hemorragia Uterina Anormal
ICMR	<i>Indian Council of Medical Research</i>
IL-6	Interleucina-6
INN	<i>International Nonproprietary Names</i>
K_a	constante de associação
K_d	Constante de dissociação
KPI	<i>Karyopyknotic Index</i>
LH	<i>Luteinizing Hormone</i> / Hormona Luteinizante
LIF	Fator Inibidor de Leucemia
LNG	Levonorgestrel
MF	<i>Method Failure</i>
M/O	Razão entre a concentração do metabolito sobre a concentração do fármaco
M/P	Razão entre concentração no leite sobre a concentração no plasma
M/S	Razão entre concentração no leite sobre a concentração no soro
M/S AUC	Razão entre concentração no leite sobre a concentração no soro baseado em AUC
OMS	Organização Mundial da Saúde
pH	potencial de Hidrogénio
PI	<i>Pearl Index</i>
PO	Contraceção Progestativa Oral

RCT	<i>Randomised Controlled Trial</i>
RE	Recetor de Estrogénio
RED	Diálise Rápida de Equilíbrio
RM	Ressonância Magnética
RP	Recetor de Progesterona
SERMs	<i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i>
SHBG	<i>Steroid Hormone Binding Globulin</i> / Globulina de Ligação a Hormonas Esteróides
SIU	Sistema Intrauterino
SNS	Serviço Nacional de Saúde
$T_{1/2}$	Semi-vida
TA	Tensão Arterial
T_{lag}	<i>Time lag</i>
$T_{Máx}$	Tempo até Cmax
T/S	Razão entre a concentração no Tecido sobre a concentração no Soro
UF	<i>User Failure</i>
UN	<i>United Nations</i>
V_d	Volume de Distribuição

Lista de Unidades

cc	centímetros cúbicos
cm	centímetros
mm	milímetros
µg	microgramas
ng	nanogramas
mg	miligramas
g	gramas
kg	kilogramas
ml	mililitros
L	litros
M	mol/L
_ ± _	Média ± Desvio Padrão
%	percentagem
°C	graus Centígrados
h	horas

Capítulo 1. Introdução

1.1. Contextualização e Métodos Contracetivos

A ideia de contraceção existe desde a antiguidade, no entanto só nas últimas décadas foi aceite e reconhecida socialmente como parte integrante da vida atual.(1) Em 1994, na Conferência Internacional sobre População e Desenvolvimento (CIPD), a saúde reprodutiva foi definida como “um estado de bem-estar completo, física, mental e social completo em todos os aspetos relacionados com o sistema reprodutivo e com as suas funções e processos”, reconheceu-se que a saúde e os direitos sexuais e reprodutivos são fundamentais para alcançar um desenvolvimento sustentável.(2) Os direitos reprodutivos, reconhecidos em leis nacionais e direitos humanos internacionais das UN, baseiam-se no reconhecimento do direito básico de todos os casais e indivíduos decidirem livre e responsabilmente sobre o número, espaçamento e quando devem ter filhos, do direito ao acesso à informação sobre a forma como fazê-lo, bem como o direito de se beneficiarem de saúde sexual e reprodutiva do mais alto nível.(3)

Globalmente, as necessidades não satisfeitas em contraceção continuam a existir. Para 2030, os 53 países membros Europeus, incluindo Portugal, aceitaram um plano de ação para a saúde sexual e reprodutiva (UN *Sustainable Development Goals*), proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS), reconhecendo a importância da implementação/continuação de novas políticas para garantir a equidade de acesso, condições e qualidade de saúde.(4)

Em Portugal, a legislação nacional atual e no âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS) deve ser garantido o acesso, universal e gratuito, aos cuidados de Saúde Reprodutiva. Procurando assegurar a liberdade, a individualização e a segurança na escolha contracetiva e contribuir para a diminuição da gravidez não desejada e o recurso ao aborto, existem a nível nacional diferentes métodos de contraceção disponíveis para distribuição gratuita. (4) [Anexo I]

Os diferentes métodos de contraceção podem ser classificados em cinco categorias: métodos naturais, de barreira, dispositivos intrauterinos (DIU), esterilização e hormonais. Sendo que, a contraceção hormonal constitui o método contracetivo mais utilizado, sobretudo pela sua elevada eficácia associada a efeitos benéficos em determinadas situações clínicas, em particular a contraceção oral hormonal pela comodidade de administração e tendo um elevado grau de eficácia (índice de *Pearl* < 0,5).

Os Contraceptivos Hormonais Combinados (CHC) são constituídos por dois tipos de hormonas, os estrogénios sintéticos e os progestativos. O progestativo é o principal responsável pelo efeito contraceptivo e o estrogénio pelo controlo do ciclo. [consenso] Todos os progestativos de síntese têm uma ação progestativa, androgénica e/ou antiandrogénica, antiestrogénica ou estrogénica, glicocorticóide ou antiglicocorticóide e uma acção mineralocorticóide ou antimineralocorticóide. A associação de estrogénios altera estas propriedades, uma vez que estes provocam uma subida dos valores da proteína de transporte (SHBG). Os progestativos com ação androgénica têm efeito sobre a ficha lipídica, nomeadamente baixando a fração HDL do colesterol e diminuem os triglicérides (na contraceção oral combinada o efeito é atenuado pela ação dos estrogénios). Nos novos compostos, reduziu-se o efeito androgénico, revelando ser de grande interesse ao nível dessas alterações no perfil lipídico e no tratamento das situações de acne e hirsutismo.

O etinilestradiol é o estrogénio utilizado nestes contraceptivos, obtido pela modificação estrutural do estradiol endógeno com a introdução do grupo etinil na posição C17 que, retardando a sua degradação no organismo e aumentando a sua meia-vida, o tornou ativo por via oral.

A grande maioria dos estrogénios circula na corrente sanguínea ligada às proteínas de ligação do plasma, que restringem a sua livre difusão para o interior das células e prolongam a sua *clearance*, funcionando como um reservatório. As proteínas de ligação de alta afinidade consistem na SHBG, que possui maior afinidade por androgénios do que por estrogénios, e a CBG, que também se liga à progesterona. (2)

Os estrogénios atuam principalmente por meio da ligação aos recetores nucleares tipo I, os recetores de estrogénio (ER) α e β . (2) Ambos os subtipos de ER estão presentes no hipotálamo, na hipófise, no ovário e no trato reprodutor. Embora o ER α e o ER β exibam alguma redundância funcional, existe também um alto grau de especificidade, em particular na expressão dentro dos tipos celulares. Os recetores de estrogénio ligam-se ao ADN como homodímeros, através de determinados domínios funcionais altamente conservados, como os domínios de dedo de zinco. Contudo, diferenças de aminoácidos seletivos nesse domínio conferem especificidade à sequência do ADN. Os domínios de ligação às hormonas são mais variáveis, proporcionando uma grande variedade ao conjunto de moléculas que se podem ligar a diferentes recetores nucleares. Geralmente, a ligação da hormona é altamente específica para um único tipo de recetor nuclear. Uma destas poucas exceções, envolve o recetor do estrogénio, que se pode fixar a um grande conjunto de compostos, alguns dos quais exibindo pouca

semelhança estrutural aparente com o ligante de alta afinidade, o estradiol. Esta falta de especificidade dos recetores de estrogénio permite a síntese de uma série de antagonistas clinicamente úteis como os Moduladores Seletivos dos Recetores de Estrogénio (SERMs, de *Selective Estrogen Receptor Modulators*).

A dose de estrogénios na contraceção hormonal é da maior importância clínica uma vez que um dos efeitos secundários mais graves da contraceção oral é o risco tromboembólico que está relacionado com o componente estrogénico. Por esse motivo, a dosagem tem vindo a reduzir substancialmente nos preparados mais recentes, mas mantendo-se a eficácia.

Uma vez que os efeitos secundários e as complicações resultam do processo metabólico condicionado pela passagem destes compostos pelo fígado, apesar de raros e reversíveis com a suspensão, são dependentes da composição do fármaco e variam consoante a suscetibilidade individual ao metabolismo do etinilestradiol. Podem consistir, por exemplo, em metrorragias (*spotting*), que surgem sobretudo nos primeiros ciclos e com dosagens mais baixas, mas habitualmente desaparecem espontaneamente e em cefaleias (Anexo II. Efeitos secundários dos CHC). Num esforço para reduzir os efeitos secundários e as complicações e, ao mesmo tempo aumentar a taxa de adesão, por maior tolerância destas vias, surgiram recentemente novas vias de administração de EP. Assim podemos dispor da via transdérmica e da via vaginal na contraceção EP.

A segurança de cada método contraceptivo é determinada por situações individuais e condições médicas especiais.(4) É crucial assegurar que o método de contraceção não acresce morbilidade à utilizadora, não potencie agravamento de uma condição médica existente e ou que, a condição médica existente não interferira na eficácia do método elegível.(5) A multiplicidade de métodos veio permitir uma escolha adequada ao perfil psicológico e físico da mulher, que se traduz no aumento da sua eficácia e na diminuição dos efeitos adversos. Embora a escolha do método deva ser da responsabilidade da mulher, o médico tem como obrigação informar sobre as vantagens e inconvenientes, riscos e benefícios e contraindicar quando é o caso. Para uma contraceção consciente, todos os esclarecimentos focando a eficácia, a tolerância e a reversibilidade devem ser dados antes de se iniciar a contraceção.(1)

Em mulheres saudáveis todos os métodos de contraceção são elegíveis. No entanto, existem situações e condições médicas em que o uso de alguns contraceptivos pode aumentar a morbilidade, quer por condicionar agravamento da condição clínica existente quer pela situação/condição clínica condicionar um aumento dos riscos

inerentes ao uso do método. (4) As mulheres com essas condições, nas quais a gravidez ou a gravidez não planeada constitua um risco devem ser aconselhadas a usar métodos de contraceção muito efetivos (risco de gravidez <1% em uso corrente ao fim de um ano de utilização) e seguros. (Anexo III) Os métodos elegíveis são os contraceptivos reversíveis de longa duração e os métodos de contraceção definitivos. (4)

Apesar da multiplicidade de métodos existentes, o número de mortes por interrupção voluntária da gravidez continua a ser elevado, o que significa que, ou os contraceptivos existentes são inadequados, ou pouco acessíveis. Nos últimos anos, a investigação nesta área tem-se preocupado com a melhoria do tipo de composto e com a diversificação das vias de administração, mas quanto a novas formas de contraceção, nomeadamente produtos não hormonais que sejam inócuos, fáceis de utilizar e económicos, tem-se investido muito pouco. É necessário também que os contraceptivos não hormonais ofereçam proteção em relação às doenças de transmissão sexual, com particular atenção ao vírus da SIDA. Para muitas mulheres, os contraceptivos existentes não são aceitáveis e não podem ser utilizados. (Anexo IV e V)

Tabela 1. Adaptada do Consenso sobre Contraceção 2020. Condições médicas em que a gravidez não planeada está associada a um risco elevado de desfecho desfavorável (materno, fetal e/ou natal)

<ul style="list-style-type: none"> • Doença oncológica em tratamento • Doença trofoblástica gestacional • D. Cardíaca valvular complicada • D. Cardíaca isquémica • Cardiomiopatia peri-parto • HTA grave e não controlada (sistólica ≥ 160 mm Hg ou diastólica ≥ 100 mm Hg) • Diabetes tipo 1 com nefropatia, retinopatia ou neuropatia ou outra doença vascular ou duração > 20 anos • Cirurgia bariátrica < 1-2 anos • Fibrose quística • Obesidade mórbida 	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma hepatocelular • Schistosomíase com fibrose hepática • SIDA • Tuberculose • Cirrose Severa (descompensada) • Anemia de Células Falciformes • Epilepsia não controlada ou sob terapêutica teratogénica • Transplante de órgão sólido < 2 anos • Mulheres sob terapêutica teratogénica (incluindo isotretinoína) • LES (formas graves não controladas) • AVC
--	--

Assim, surge o ormeloxifeno, um novo método contraceptivo com potencial para se tornar numa alternativa para mulheres em que está o uso de contraceptivos hormonais está contraindicado. Sendo um exemplo de investigação e desenvolvimento em novos métodos contraceptivos modernos da Índia, onde o Governo já foi introduzido no sistema público de saúde.

Inicialmente desenvolvido como contraceção de emergência, o *Central Drug Research Institute* (CDRI) sintetizou o ormeloxifeno como uma alternativa mais segura aos contraceptivos orais hormonais, necessidade que se sentia desde a década de 60. Além do nome genérico de Centchroman, mais tarde recebeu o INN de *O*, um derivado *chroman* (*trans chroman*), é constituído por uma mistura de d- e l-isómeros. Ambos foram isolados e demonstraram atividade contraceptiva em ratos, sendo o l-isómero (lev) mais ativo, no entanto, o d-isómero não interfere com a sua atividade anticoncepcional.(7-9)(7)

O ormeloxifeno sendo um SERM atua através da estimulação ou da inibição dos recetores de estrogénio dependendo do tecido: nos órgãos sexuais, como os ovários, útero e mamas, inibe estes recetores; nos ossos, pela sua estimulação auxilia a formação óssea. Assim, pode desempenhar um importante papel, tanto na prevenção da osteoporose, como do cancro da mama e/ou do útero. Desde 1995, que é disponibilizado pelo Governo da Índia como contraceptivo *Chhaya*, em comprimidos de 30 mg.(10) As *guidelines* referem que um único comprimido deve ser tomado duas vezes por semana (por exemplo, um ao domingo e outro à quarta-feira) durante os primeiros três meses de utilização, e que posteriormente, deve ser tomado semanalmente, como por exemplo, todos os domingos. Além disso, o primeiro comprimido deve ser tomado no primeiro dia da menstruação.(11) É aconselhada, ainda, a utilização de um método contraceptivo adicional, como por exemplo o preservativo, durante o primeiro mês de utilização.(11)

Os SERMs, assim, através de inibição competitiva pelos recetores de estrogénio, previnem a ligação de estrogénios e assim o seu efeito no organismo. Possuem atividade mista de agonistas ou antagonistas, dependendo do tecido de atuação. Ao adquirirem diferentes conformações, alteram as interações dos recetores com outros componentes da transcrição, conferindo-lhes, dessa forma, as suas exclusivas ações. As respostas teciduais específicas desencadeadas na mama, no osso e no útero refletem interações distintas com os coativadores. O complexo recetor-coativador estimula a transcrição de genes por várias vias, incluindo recrutamento da enzima (histona acetiltransferase), que modifica a estrutura da cromatina, interação com outros fatores de transcrição no gene-alvo e interações diretas com componentes do aparelho geral de transcrição a fim de acelerar o ritmo de transcrição mediada pela RNA-polimerase. (2)

Como referido anteriormente, o acesso a métodos contraceptivos modernos, seguros e eficazes é fundamental para a saúde e o bem-estar global dos indivíduos. Assim perspectivada esta problemática, a presente investigação tem como objetivos gerais

avaliar o nível de evidência atual sobre o ormeloxifeno como método contraceptivo seguro e eficaz, através da análise individual de quatro parâmetros: mecanismo de ação, eficácia contraceptiva, farmacocinética, segurança e possíveis reações adversas associadas.

Capítulo 2. Objetivos

Com este trabalho pretende-se investigar o nível de evidência científica atual do ormeloxifeno como um método contraceptivo eficaz e seguro. Neste sentido, a análise foi dividida segundo os diferentes parâmetros a avaliar:

- Mecanismos de ação;
- Farmacocinética;
- Eficácia;
- Efeitos secundários;
- Contraceptivo de emergência.

Capítulo 3. Metodologia

O objetivo desta monografia foi verificar o estado de evidência atual relativamente ao mecanismo de ação, à eficácia, farmacocinética e efeitos secundários do ormeloxifeno como método contraceutivo.

O presente trabalho teve como base a pesquisa bibliográfica de artigos científicos na base de dados PubMed, Google Scholar, EMBASE, Cochrane Libraries e B-on com uso das palavras-chaves “ormeloxifene” e “contraceptive”. Adicionalmente, foram consultadas as bases de dados de estudos da Índia e websites considerados relevantes, nomeadamente do *Central Drug Research Institute (CDRI)*, *Indian Council of Medical Research (ICMR)* e WHO. A pesquisa foi complementada através da consulta de referências bibliográficas dos artigos selecionados e de documentos de entidades científicas e/ou livros da área abrangida pela tese.

Com o intuito de as informações fornecidas serem de maior validade e grau de evidência científica, a bibliografia incluída foi limitada a estudos em seres humanos, além de ter sido discriminada segundo alguns critérios:

Critérios de Exclusão: estudos em animais; Foco principal no uso não-contracetivo do ormeloxifeno;

Critérios de Inclusão: estudos em humanos; foco principal no uso do ormeloxifeno como método contraceutivo; artigos em língua inglesa, portuguesa ou espanhola.

Ano de publicação: sem critério temporal.

Capítulo 4. Resultados

4.1. Mecanismo de Ação

De acordo com o relatório do CDRI 2016-2017, em humanos, o ormeloxifeno possui uma potente ação antagonista do estrogênio, apesar de também possuir fraca ação agonista estrogénica e antiprogestativa. (7,11)

Segundo as *guidelines* nacionais da Índia (11–13), o ormeloxifeno pertence à família dos SERMs, ou seja, atua através da ligação a recetores de estrogênio estimulando-os ou inibindo-os dependendo do tecido/órgão alvo. Enquanto que como método contraceptivo, inibe os recetores de órgãos (sexuais) como os ovários, útero e mamas, estimula-os ao nível do tecido ósseo, auxiliando na sua formação. (11,12) Estes efeitos são semelhantes ao do citrato de clomifeno, outro SERM utilizado para induzir a ovulação em mulheres com disfunção ovulatória. (12) De facto, Roy *et al* (14) verificou que o ormeloxifeno induzia a ovulação em mulheres com ciclos anovulatórios, quando administrado cronicamente em doses diárias de 15, 30 ou 60 mg durante 10 a 20 dias. O seu estudo analisou 8 mulheres durante um período total de 19 ciclos, verificando que, após a administração do fármaco, observavam-se níveis aumentados de progesterona plasmática como de pregnanediol e estrogênio urinários. Neste sentido, postulou que a ovulação seria induzida através da estimulação hipotalâmica, que por sua vez aumentaria a síntese e/ou secreção de gonadotrofinas da hipófise.

Contudo, os autores de um outro ensaio clínico (15), estudaram 10 mulheres saudáveis durante dois meses, chegando a diferentes conclusões. Consoante a dose foram alocadas em dois grupos, seis dessas mulheres recebeu 120 mg/semana, enquanto as restantes quatro receberam 60 mg/semana. Em todas as mulheres verificou-se um aumento na duração do ciclo, provavelmente devido ao prolongamento da fase folicular. Concluíram assim, que o ormeloxifeno não inibiria a ovulação, embora pudesse atrasá-la. Além disso, postulou-se que o seu efeito contraceptivo se deveria principalmente à sua ação sobre o muco cervical e sobre o endométrio, afetando a deslocação de espermatozoides e a implantação.(16)

No estudo efetuado por Deepa Tandon (17) pretendia-se avaliar os efeitos do ormeloxifeno, nomeadamente em parâmetros bioquímicos, na ovulação e no tamanho dos ovários. Foram incluídas 17 mulheres em idade reprodutiva, dos 20 aos 35 anos de idade, que possuíam ciclos menstruais regulares com uma duração entre 25 e 35 dias. O esquema de dosagem aplicado foi de 30 mg, duas vezes por semana, nos primeiros três

meses e posteriormente 30 mg semanais. A ovulação foi indiretamente inferida através de parâmetros obtidos pela citologia vaginal, testes ao muco cervical e citologia aspirativa do endométrio, com base nos quais se analisam os indicadores utilizados para avaliar a ocorrência de uma ovulação, nomeadamente o *Karyopyktonic Index* (KPI), o índice de *Ferning* e o de *Spinnbarkeit*. O efeito anti-estrogénico foi demonstrado pela diminuição do índice de KPI nos dias 14/15 e 27 dos ciclos quando comparados com os valores correspondentes prévios ao uso do ormeloxifeno. Verificou-se que, em comparação com o estudo de Vaidya (15), este efeito no padrão do índice KPI ao nível vaginal depende da dose administrada (60 mg/semana ou 120 mg/semana). Assim, o efeito pode ser variável em função do órgão-alvo, como a vagina, cérvix ou útero. O índice de maturação revelou-se paralelo ao do KPI. Na análise do muco cervical observou-se um declínio nos testes de ovulação nos dias 14/15 do ciclo em comparação com o ciclo inicial, prévio à administração do fármaco, indicativo da ação anti-estrogénica no muco. Com base nos indicadores KPI, *Spinnbarkeit* e *Ferning*, 77.95% dos ciclos foram classificados como ovulatórios, contrariando os dados disponibilizados no relatório anual do CDRI de 1981, que referia não haver alterações nestes indicadores. Assim, foi proposto que o efeito contraceptivo do ormeloxifeno se devia à sua ação anti-estrogénica sob o muco cervical e vaginal, tornando o ambiente desfavorável para os espermatozoides. No entanto, a chegada a conclusões significativas e definitivas fica bastante limitada pelo reduzido tamanho da amostra e ao seu inadequado seguimento. (17)

Logo, em mulheres saudáveis, quando administrado em doses únicas de 30-60 mg, além de não alterar a síntese de gonadotropinas ou a produção de estradiol ou progesterona, não interfere na ovulação nem inibe a função do corpo lúteo. Com este esquema terapêutico, a sua atuação ocorre a três níveis do ciclo reprodutivo:

1. Acelera o movimento do zigoto ao longo das trompas, chegando precocemente à cavidade uterina;
2. Concomitantemente, acelera o desenvolvimento do blastocisto que ao atingir o endométrio já não se encontra na fase de maturação adequada para que ocorra a implantação, e;
3. Inibe a proliferação do endométrio, por ação anti-estrogénica que bloqueia completamente o desenvolvimento das mitoses no seu tecido epitelial, o que por sua vez conduz a uma redução da atividade mitótica no epitélio glandular do lúmen e no estroma; concomitantemente, a ação anti-progestativa fraca reflete-se na inibição parcial das mitoses no estroma. A combinação de ambas estas

ações resulta no impedimento da correta decidualização endometrial, processo crucial para que ocorra a implantação.(18)

Adicionalmente, através da potente ação antagonista estrogénica altera o transporte de espermatozoides e ainda inibe a sua interação com o muco cervical. Outros mecanismos que possivelmente poderão estar implicados neste efeito contraceutivo incluem um atraso na implantação ou um atraso na adequada formação das camadas do blastocisto, além de que a alteração na movimentação do zigoto até à cavidade uterina poderá ocorrer por ação direta no zigoto ou por alterações na função dos ovidutos.(18)

Assim, o efeito contraceutivo é criado por uma combinação de ações. Resulta de uma resposta endometrial desorganizada associada ao desfasamento entre a fase de desenvolvimento do zigoto e a fase de maturação endometrial, impedindo que ocorra a implantação.(11,12,18)

Em suma, o efeito anti-estrogénico varia consoante o gradiente de concentração do fármaco: em doses baixas, de 30-60 mg por semana, bloqueia as mitoses do tecido epitelial do útero, prevenindo a correta decidualização do endométrio e consequentemente a implantação; em doses de 60-120 mg por semana, interfere com o transporte dos espermatozoides e/ou muco cervical; e quando administrado semanalmente em doses com 120 mg, o efeito anti-estrogénico interfere com o eixo neuroendócrino, estimulando-o, com a consequente indução da síntese e secreção de gonadotrofinas que por sua vez induz a ovulação. Este efeito foi refletido no baixo índice de maturação obtido pela citologia vaginal.(18)

Relativamente à farmacodinâmica, o derivado *roman* além de farmacologicamente inerte é considerado metabolicamente seguro, não interferindo biologicamente com o eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovário.(11) Como também não interfere no metabolismo dos hidratos de carbono, dos lípidos ou das proteínas, nomeadamente ao nível dos fatores de coagulação, o ormeloxifeno é considerado um método contraceutivo seguro quando utilizado em mulheres com determinadas patologias associadas, tais como diabetes *mellitus*, doenças hipertensivas e doenças cardíacas. (8,11,18)

Annu Makker *et al* (19) pretenderam aprofundar o estudo acerca dos mecanismos de ação do ormeloxifeno ao nível do útero. Para tal, analisaram-se diversos marcadores moleculares e estruturais e o desenvolvimento de pinópodos, além da sua relação com a recetividade endometrial. Uma avaliação por ecografia transvaginal, análises sanguíneas e biópsias endometriais foi realizada em quatro grupos de mulheres

distribuídas consoante a apresentação de determinados critérios: 13 mulheres férteis foram incluídas no grupo de controlo; outro incluía 29 mulheres com infertilidade primária; um terceiro grupo era constituído por 10 mulheres que apresentavam infertilidade secundária; e, por último, um grupo de 6 mulheres que durante 1 a 3 anos tomou semanalmente 30 mg de ormeloxifeno. Os resultados pretendiam comparar, nos diferentes grupos, a expressão dos recetores de estrogénio (RE) e de progesterona (RP), tal como a expressão da subunidade de β_3 -integrina, o Fator Inibidor de Leucemia (LIF), a Interleucina-6 (IL-6) e ainda a presença do desenvolvimento de pinópodos durante a janela de implantação. Demonstrou-se o efeito inibidor do ormeloxifeno no desenvolvimento endometrial pelo atraso observado na maturação do endométrio superior a 3 dias em todas as mulheres sob terapêutica, em comparação com 15.4%, 24% e 33% em mulheres férteis e em mulheres que apresentavam infertilidade primária ou secundária, respetivamente. As observações sugeriram que a disparidade na maturação, observada entre as células do estroma e as células do epitélio, prejudica o processo de implantação, revelando que a comunicação parácrina entre estas é fundamental no início do processo. Além disso, observou-se que este atraso histológico estava associado a uma significativa redução na espessura endometrial, na densidade de pinópodos e nos níveis de recetores de estrogénio e de progesterona. A espessura do endométrio neste grupo foi de 4.67 ± 0.67 mm, substancialmente menor quando comparado ao grupo fértil, 9.80 ± 0.97 mm, ou ao da infertilidade primária, 8.86 ± 0.64 mm, ou secundária, 9.00 ± 0.84 mm. Relativamente ao desenvolvimento de pinópodos, a sua score, de 1.25 ± 0.50 foi substancialmente inferior à do grupo de controlo fértil (2.46 ± 0.66), além de que menos de 40% da superfície endometrial se encontrava revestida por estas projeções. As células observadas eram mais exuberantes e encontravam-se cobertas por microvilosidades. Por último, foram observados níveis aumentados dos recetores de estrogénio e de progesterona, como na fase proliferativa tardia ao início da fase secretora do endométrio. A abundância anormal de RP no epitélio endometrial a meio da fase secretora poderá indicar uma alteração na recetividade do endométrio, como a relatada em mulheres com um defeito na fase luteínica. No entanto, não se verificou qualquer evidência de alteração na janela de implantação, como proposto em estudos animais anteriores. No entanto, a corroborar estudos anteriores que defendiam a não interferência na maturação folicular nem na ovulação, não se verificaram alterações nas concentrações de estradiol e progesterona. Apesar de se ter verificado um ligeiro aumento da expressão da subunidade de β_3 -integrina no componente do estroma em comparação com o grupo fértil, não se verificaram alterações na expressão no componente epitelial do endométrio nestas mulheres. Além de que também não houve diferenças significativas na expressão de

LIF e IL-6 entre os vários grupos. Concluindo-se que estes mecanismos não estão implicados no efeito anti-implantação do fármaco, e ainda que este altera a receptividade endometrial através de mecanismos independentes destas proteínas.

4.2. Farmacocinética

Tendo em conta a disseminação e o tendencial uso prolongado do ormeloxifeno em humanos, torna-se crucial o conhecimento dos seus parâmetros farmacocinéticos e interações. Porém, quando comparado com estudos em animais, o que se sabe relativamente aos estudos em humanos é bastante limitado. (20)

As propriedades farmacocinéticas do ormeloxifeno em humanos foram relatadas em mulheres saudáveis e mulheres em aleitamento materno. (21–31). Todos estes ensaios utilizaram a via de administração oral nos seus estudos e geralmente, o HPLC foi o método utilizado para a medição das concentrações. Além disso, o modelo de dois compartimentos com cinética de primeira-ordem foi o aplicado dado ser aquele que melhor descreve o comportamento farmacocinético do ormeloxifeno. (20)

4.2.1. Mulheres Saudáveis

Dos estudos incluídos, dois (28,29) examinaram amostras sanguíneas recolhidas em intervalos regulares de até 672 horas, após uma única administração de 30 mg de ormeloxifeno. Outro estudo (27) recolheu amostras de sangue em intervalos de 504 horas, após uma dose única de 60 mg. O ensaio (30) analisou a farmacocinética através da administração de uma dose de ataque de 60 mg, seguida de doses semanais de 30 mg. (16) A concentração máxima no soro de ormeloxifeno ($C_{Máx}$) foi relatada em três desses estudos. (26,28,30) e a concentração mínima (C_{Min}), foi relatado em dois estudos. (26,30)

O primeiro ensaio a determinar parâmetros farmacocinéticos do ormeloxifeno utilizou um método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC *High Performance Liquid Chromatography*) para determinar a sua concentração no soro humano, após toma oral de 60 mg (2 comprimidos de 30 mg). A partir de duas mulheres previamente selecionadas, através de avaliação física e bioquímica do seu estado de saúde (39 e 41 anos de idade; peso de 62 e 52 kg, respetivamente), foram recolhidas amostras de sangue até 24 dias posteriormente à administração do ormeloxifeno. Para análise dos dados, foi aplicado um modelo de dois compartimentos com cinética de primeira

ordem (taxas de absorção e eliminação constantes) dado ser aquele que melhor descrevia a curva concentração-tempo do fármaco. Além disso, foi necessária a utilização de *Time lags* (T_{lag}) (0.41 e 0.02 h) para encaixar os dados, sugerindo uma absorção lenta pelo trato gastrointestinal. A semi-vida ($T_{1/2}$) estimada foi de 168 horas e 174 horas, aproximadamente 7 dias, apoiando o uso do regime de toma semanal. Após 4 horas da administração do ormeloxifeno, a concentração máxima ($C_{Máx}$) no soro foi atingida, 121 e 129 ng/ml. A *Clearance* (Cl) calculada foi de 4.44 L/h e 7.58 L/h, enquanto o Volume de distribuição (V_d) foi de 1077 L e 1909 L, expressando a extensa/ampla distribuição pelos tecidos.(27)

Posteriormente, Lal J *et al* (28) avaliaram a farmacocinética do ormeloxifeno com uma dose oral de 30 mg, a dose recomendada para o uso como método contraceptivo. Analisaram-se amostras sanguíneas de 11 mulheres saudáveis (idades entre 23-35 anos e peso de 34-58 kg), recolhidas regularmente, desde a primeira toma até às 672 horas posteriores. Verificou-se que a dosagem foi bem tolerada em todas as mulheres, sem efeitos adversos relatados, nomeadamente, náuseas, vômitos, tonturas, atraso do ciclo menstrual ou surgimento de metrorragia. Adicionalmente, ao longo do seguimento não se verificaram alterações no ECG, na pressão arterial ou na frequência cardíaca, nem alterações oftalmológicas, audiológicas, hematológicas ou nos testes bioquímicos. Os resultados demonstraram que $C_{Máx}$ (a concentração máxima), com valores entre 30.45 a 78.41 µg/L (55.53 ± 15.45 ng/ml), foi atingida após 3-8 horas da toma (5.18 ± 1.78 h), a semi-vida de eliminação foi entre 80-227 horas (165 ± 49 h), a *clearance* (Cl/F) variou entre 5.17-7.46 L/h (6.35 ± 1.78 L/h), o V_d entre 1328 ± 458 e o AUC de 5199 ± 1388. Da análise dos resultados, concluiu-se que o ormeloxifeno é lentamente absorvido e eliminado, tendo em conta os valores altos de $T_{Máx}$. Além de que a eliminação também deverá ser realizada por outros órgãos, para além do rim, visto que o valor da *Clearance* foi 1.5 vezes superior ao fluxo do plasma renal. O elevado volume de distribuição sugere que é amplamente distribuído pelos tecidos devido à sua alta solubilidade lipídica, assim como, a sua semi-vida de 7 dias é indicativa de uma eficácia terapêutica prolongada e de significativa acumulação quando em doses múltiplas. Por último, dada a discrepância nos valores, entre máximos e mínimos, de $C_{Máx}$, $T_{Máx}$ e AUC, descreve a existência de alta variabilidade interindividual, possivelmente devido ao efeito de 1ª passagem. Além disso, ao comparar com o ensaio realizado anteriormente por Paliwal *et al* (27) não é objetivada uma diferença significativa nos parâmetros farmacocinéticos após a toma oral de 30 ou 60 mg. O volume de distribuição e a *Clearance* do fármaco após a administração de 30 mg (V_d : 1328 ± 458 L; Cl : 6.35 ± 1.8 L/hora) ou de 60 mg (V_d : 1077 L e 1909 L; Cl : 4.4 e 7.6 L/hora) revelaram-se ser comparáveis, o que sugere que são independentes da dose. A exceção verificou-se na ligeira diferença de valores de

$C_{M\acute{a}x}$ e AUC. Visto que na seqüência de uma dose de 30 mg, a $C_{M\acute{a}x}$ foi quase metade ($55.5 \pm 14.5 \mu\text{g/L}$) da que se observa com uma dose de 60 mg, ambas as doses com um tempo necessário para atingir o pico ($T_{M\acute{a}x}$) entre 4 e 8 horas. [29][30][108] OU [11] Ou seja, conclui-se que $C_{M\acute{a}x}$ é dependente da dose. Além de que a absorção e disposição são de primeira-ordem e reproduzíveis. Mais de 50% das gravidezes ocorreram nos primeiros três meses da utilização do ormeloxifeno num regime de toma semanal de 30 mg, no entanto o esquema de 30 mg duas vezes por semana revelou melhor eficácia terapêutica (*Pearl Index* de 1.83). Isto poderá ser devido à acumulação do fármaco para que se atinja rapidamente a concentração no estado de equilíbrio (C_{ss}), que será superior à concentração média de $14.78 \pm 4.50 \mu\text{g/L}$, mantida após 7 dias com 30 mg por semana. (28)

Adicionalmente, estes parâmetros foram avaliados em ensaios com doses múltiplas, relatados em artigos de revisão e apenas um ensaio clínico disponibilizado.(8,9,16,20,26,30) (51, 23)

O esquema da toma semanal de 30 mg revelou algumas falhas, gravidezes que na sua maioria ocorriam durante o período inicial de toma, possivelmente devido a níveis de ormeloxifeno inadequados antes de se ser atingida a concentração no estado de equilíbrio (C_{ss}) necessária. Assim, com o intuito de reduzir a taxa de falha, a recomendação para o início da sua toma é de uma dose de 30 mg, duas vezes por semana, durante as primeiras 12 semanas.(30)

Segundo a evidência científica atual, o estabelecimento da C_{ss} de um fármaco está dependente do seu esquema terapêutico de toma. Ainda, a concentração no estado de equilíbrio (C_{ss}) (>99%) é atingida depois da sexta ou oitava dose, quando administrada uma vez a cada semi-vida, no entanto, os mesmos níveis podem ser atingidos mais rapidamente quando a dose é duplicada a cada semi-vida. Logo, dado o esquema de toma do ormeloxifeno em prática atualmente (duas vezes por semana durante 12 semanas), é expectável que os níveis elevados atingidos após a 24^a dose declinem até aos níveis do estado de equilíbrio com posterior toma de 30 mg semanalmente. Além disso, outro inconveniente deste esquema está em determinar em quais dois dias da semana tomar o ormeloxifeno. Outra justificação para a utilização da dose de ataque inicial é a longa semi-vida que apresenta (7 dias). Posto isto, J. Lal *et al* (30) com o objetivo de modificar o esquema atual, testaram os parâmetros farmacocinéticos em alguns regimes de dosagem alternativos sem que houvesse o comprometimento do efeito contraceptivo. Foram avaliadas 60 mulheres saudáveis em idade fértil, divididas em seis grupos consoante o esquema terapêutico aplicado. No entanto, apenas seis

mulheres completaram o estudo devido ao longo protocolo de recolha de amostras sanguíneas. Estas amostras sanguíneas eram recolhidas em intervalos regulares, até às 672 horas da toma, e posteriormente analisadas pelo método HPLC. O C_{Min} foi medido no estado de equilíbrio depois de cada um dos regimes.

Os resultados demonstraram que o C_{Min} , no grupo com dose de 30 mg, de 16 ng/ml, atingiram o estado de equilíbrio com a 6^a dose e mantiveram-se posteriormente, como verificado pelas C_{Min} após 6 e 12 semanas. Nos grupos com a toma semanal dupla de 30 mg durante 6 e 12 semanas, e posteriormente 30 mg por semana, as concentrações mínimas não foram estatisticamente diferentes entre si nem da dose de 30 mg por semana. Já um esquema de 30 mg, duas vezes por semana, resultou em C_{Min} após 6 semanas superiores do que com 30mg semanais, praticamente duplicou (28 ng/ml). Estes resultados confirmaram a dependência dos níveis no estado de equilíbrio na frequência da dose. No entanto, como observado estes níveis mais elevados eventualmente declinaram até aos níveis do estado de equilíbrio esperados após os 30 mg semanalmente. Como expectável, os 60 mg semanais também resultaram em níveis do estado de equilíbrio após a 6^a dose, mas tendo sido aproximadamente o dobro da observada com a toma de 30 mg. Por último, no grupo em que se iniciou com uma dose de ataque de 60 mg na primeira semana, seguida de 30 mg semanalmente, os níveis do estado de equilíbrio foram mantidos ao longo do regime, refletidos pelas C_{Min} após a 13^a semana, e estes não se mostraram estatisticamente diferentes ($p > 0.05$) das obtidas após 6 semanas do regime com 30 mg semanais, tal como previsto por simulação. Concomitantemente, neste estudo foram determinados também os parâmetros farmacocinéticos em apenas seis mulheres após a última dose de manutenção de 30mg durante um período de 8 semanas. Após a dose de 60 mg o $C_{\text{Máx}}$ foi de 88.8-152.9 ng/ml após 4-6 h da toma do fármaco, o C_{ss} médio variou entre 17.0-35.6 ng/ml (24.1 ± 7.1 ng/ml) após a administração da 4^a dose de manutenção de 30 mg, e os valores de Cl e V_d e $T_{1/2}$, medidos também após 4^a dose de manutenção, foram comparáveis aos obtidos na toma única de 30 mg.(30)

Estes resultados foram comparados com as concentrações no estado de equilíbrio e o perfil concentração-tempo previstos por simulação depois da última dose de manutenção, calculados através de parâmetros obtidos num estudo prévio (28) com uma única dose de 30 mg. Ambos os resultados, os simulados e os observados nas voluntárias, foram sobreponíveis. Apesar da excelente correlação entre estes resultados, verificaram-se alterações mínimas no $C_{\text{Máx}}$ durante as doses de manutenção. Além disso, a C_{Min} no estado de equilíbrio destas mulheres foi aparentemente menor do que os obtidos anteriormente no grupo com o mesmo esquema, possivelmente devido

ao pequeno tamanho da amostra. Concluindo que uma dose de ataque única com 60 mg demonstrou atingir as mesmas concentrações do estado de equilíbrio (C_{ss}) clinicamente eficazes que as atingidas com uma dose semanal de 30 mg, tendo sido demonstrado em ambas as avaliações, clínica e farmacocinética. Esta dose de ataque, além da vantagem do esquema de administração simplificado, evita a exposição adicional desnecessária ao fármaco, foi mais conveniente e fornece melhor prevenção da gravidez (*PI* 1.18 relato não publicado). Sugere-se este novo esquema de toma. (28)

Segundo outro estudo (26), a concentração mínima de ormeloxifeno (C_{Min}), foi ainda relatada num outro estudo, em que a C_{Min} às 336 horas (25.2 ± 12.4 ng/ml) foi semelhante à do dia 80 (24.2 ± 4.8 ng/ml), revelando que a concentração do fármaco no estado de equilíbrio foi conseguida com a quinta dose de 30 mg.

Num ensaio (26) com repetição da dose administrada (30 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas), com 3 mulheres (34 ± 2.89 anos; 43 ± 2.65 kg), o $C_{Máx}$ foi calculado em 54.98 ± 14.19 ng/ml após 6.67 ± 1.15 horas da primeira dose de 30mg. As múltiplas tomas não alteraram significativamente $C_{Máx}$, $T_{Máx}$, AUC e C_{ss} entre a 1ª e a 24ª dose, indicando uma acumulação insignificante com a repetição da dose. 95% das concentrações no estado de equilíbrio (C_{ss}) foram atingidas após a 5ª dose de 30 mg, que quando teoricamente calculada resulta em 4.88 doses.(16)

Relativamente ao $C_{Máx}$, verificou-se que não se altera com a toma de uma única dose de 30 mg, (55 ± 14.2 ng/ml) ou com a repetição das doses (62.4 ± 11.9 ng/ml (26)) e mesmo o $T_{Máx}$ (6 horas) manteve-se igual. Concluiu-se assim que o ormeloxifeno não se acumula no corpo com doses repetidas.

Segundo (20), num ensaio de doses múltiplas avaliaram-se 3 mulheres, com um regime de 30 mg duas vezes por semana, durante 12 semanas. O $C_{Máx}$ variou entre 40.91 e 69.29 ng/ml, 6-8 horas após a primeira dose de 30 mg, mostrando-se semelhante ao da dose única de 30 mg em mulheres saudáveis. Entre a primeira e a 24ª dose, a administração repetida não causou alterações significativas em $C_{Máx}$, $T_{Máx}$, AUC ou C_{ss} , indicando que a acumulação com repetição de doses é insignificante ($AUC_{1992-2064}$ h/ AUC_{0-72} h: 1.30 ± 0.29), (*paired t test*, $p < 0.05$). Verificou-se ainda que 95% das C_{ss} foram atingidas após a toma entre 3.98 a 6.3 doses.

A comparação dos parâmetros farmacocinéticos entre grupos com diferentes regimes de toma demonstrou que o $C_{Máx}$ com um regime de 30 mg (59.47 ± 19.36 ng/ml) era semelhante ao $C_{Máx}$ com 30 mg duas vezes por semana (após 7 semanas 75.26 ± 21.67 , e após 12 semanas 73.33 ± 17.84 ng/ml) ou ao $C_{Máx}$ após 6 semanas com 30 mg duas

vezes por semana durante 6 semanas, seguido de 30 mg por semana (64.87 ± 7.55 ng/ml).(9)

A biodisponibilidade relativa do ormeloxifeno foi comparada em formulações de 30 mg entre as duas empresas farmacêuticas, *Saheli* (produzido por *Hindustan Latex*) e *Centron* (produzido por *Torrent Pharmaceuticals India*) em seis mulheres saudáveis. Os parâmetros farmacocinéticos de ambas as formulações de comprimidos após uma dose oral única de 30 mg foram semelhantes e comparáveis aos resultados após uma dose oral única de 30 mg em mulheres saudáveis.(9) Observou-se uma $C_{Máx}$ média de 67.55 ng/ml após 4-8 horas com a toma de *Saheli*, mas tendo sido semelhante ao *Centron*.(20) A $C_{Máx}$, $T_{Máx}$, e AUC do ormeloxifeno com qualquer um dos produtos não foi significativamente diferente dos resultados relatados anteriormente por Lal *et al* (28) após a toma oral única de 30 mg. A exceção verificou-se na variação interindividual de $C_{Máx}$, com a $C_{Máx}$ do *Centron* (43.03-104.90 ng/ml) superior à do *Saheli* (45.94-90.46 ng/ml). A biodisponibilidade relativa média do *Centron* a *Saheli* foi de 101,97%.(9)

Para a seleção final e definitiva de uma dosagem eficaz e bem tolerada é essencial o conhecimento da absorção do fármaco por um tecido, especialmente nos casos em que há um tecido-alvo particular como local de ação. Adicionalmente, a razão Tecido/Soro (T/S), dependente das propriedades físico-químicas do fármaco, assim como a intensidade de perfusão aos vários tecidos, pode ser importante nessa seleção. Neste sentido, como o ormeloxifeno exerce a sua ação contraceptiva ao nível do endométrio, modificando a sua recetividade à implantação, torna-se importante a verificação dos seus níveis no seu órgão-alvo, o útero humano. M. Khurana *et al* (31) avaliou a distribuição de ormeloxifeno no endométrio em 17 mulheres saudáveis e a sua afinidade pelo tecido uterino através do cálculo da sua razão T/S no útero humano. As mulheres voluntárias, saudáveis e em idade fértil, receberam 30 mg de ormeloxifeno entre 4 e 6 horas previamente à histerectomia a que foram submetidas, altura em que também se recolheram amostras de sangue venoso. O método HPLC foi usado para a quantificação das concentrações de ormeloxifeno e do seu metabolito ativo, *7-desmethyl centchroman*, tanto no soro como no útero. A concentração de ormeloxifeno variou entre 40 e 77 $\mu\text{g/L}$ (55 ± 13 $\mu\text{g/ml}$) no soro e entre 93 e 223 ng/g (152 ± 39 ng/g) no útero. Calculada durante o pico de concentração do ormeloxifeno, a razão T/S foi de 2.8 ± 0.6 (com valores entre 2.0 e 4.1). Verificou-se, assim, que uma quantidade relativamente alta do ormeloxifeno chegou ao útero entre 4 e 6 horas após a sua toma. Ou seja, estes dados indicam que há uma rápida absorção e distribuição até ao tecido-alvo após a administração por via oral. Ao correlacionar a concentração no soro com a

concentração no útero, através de uma análise por regressão linear, obteve-se $r = 0.66$. Esta significativa correlação ($p < 0.01$) demonstrou a dependência da absorção uterina pela sua concentração no soro. Assim, estimou-se que, em qualquer altura, a concentração de ormeloxifeno no útero será 1.93 vezes superior que a correspondente concentração no soro. Em contrapartida, os níveis do metabolito ativo revelaram-se ausentes em ambos os meios, por isso não foi possível a determinação dos seus parâmetros. Sugerindo, assim, que a presença deste metabolito aparenta estar patente apenas após a administração de múltiplas doses de ormeloxifeno.

Dois ensaios clínicos analisaram a ligação do ormeloxifeno às proteínas do plasma.(21,23)

Em 1983, um ensaio clínico foi desenvolvido por A.K. Srivastava com o objetivo de averiguar a ligação do ormeloxifeno a proteínas do plasma humano, nomeadamente a Globulina de ligação a hormonas sexuais (SHBG), Globulina de ligação ao Cortisol (CBG) e a albumina. Assim como, o efeito da concentração e da temperatura nestas ligações. Para isto, foi aplicado um método de adsorção ao carvão ativado e ainda a eletroforese em gel de poliacrilamida. A taxa de dissociação (K_d), de 13.19×10^{-6} M, indica uma baixa afinidade de ligação com alta capacidade de ligação às proteínas do plasma humano. Como as incubações na presença de ormeloxifeno não marcado falhou em saturar os locais de ligação, e ainda como com as várias diluições realizadas, observou-se um aumento de ligações de modo linear com o aumento da sua concentração, concluiu-se que o ormeloxifeno apresentaria um comportamento não saturável nas ligações aos locais de ligação das proteínas do plasma.

Os resultados demonstraram também que o ormeloxifeno não compete com os locais de ligação com 17- β -estradiol ou com o cortisol na ligação às respetivas globulinas SHBG e CBG, ou seja, não há interação do ormeloxifeno à SHBG ou à CBG no plasma humano. Confirmou-se ainda, ao observar que a temperatura não produziu qualquer efeito na ligação do ormeloxifeno às proteínas, tal não acontece com as globulinas referidas anteriormente que desnaturam irreversivelmente com temperaturas elevadas. Isto é indicativo que a proteína responsável pela ligação ao ormeloxifeno no plasma humano é estável a altas temperaturas. A ligação do ormeloxifeno à albumina no plasma humano foi sugerida, visto que o pico de albumina humana purificada com ormeloxifeno foi idêntico ao pico do complexo Ormeloxifeno – Proteínas Plasmáticas.

Concluiu-se, assim, que o ormeloxifeno liga-se a proteínas com características muito semelhantes à albumina plasmática. Demonstrado neste estudo através da natureza

não saturável da ligação, a não competitividade pelos locais de ligação de SHBG e CBG, e ainda pelo facto de que as propriedades de ligação não são alteradas com o aquecimento do plasma até aos 60°C. O facto de, aparentemente, não se ligar às globulinas referidas poderá ser vantajoso, visto que provavelmente não irá interferir na ligação dos esteroides às suas proteínas do plasma específicas.

Posteriormente, foi analisada a extensão de ligação do ormeloxifeno às proteínas do plasma humano, visto que este parâmetro é um fator crucial que influencia tanto a sua farmacocinética como a farmacodinâmica. No entanto, devido à sua extensa adsorção não-específica em células de Diálise Rápida de Equilíbrio (RED) e em membranas de dispositivos de ultrafiltração, estes métodos convencionais para determinação da fração ligada às proteínas não se verificaram ser adequados. Neste sentido, Yuan *et al* usaram um método de adsorção em carvão ativado (Método I), baseado na remoção contínua da fração do fármaco livre durante um determinado período e na determinação da percentagem ligada às proteínas em determinados pontos. Mais tarde, M. Khurana *et al.*, com base nesse método, desenvolveram um novo método (Método II), ao aplicar determinadas modificações no sentido de o tornar mais adequado ao ormeloxifeno, nomeadamente, ao minimizar o efeito de diluição na ligação a proteínas, evidente ao comparar as estimativas de ambos os métodos. Sob condições de não-equilíbrio, foram medidas, as concentrações da fração ligada em declínio no decurso do tempo, enquanto a fração livre é adsorvida e removida pelo carvão ativado. A concentração de ormeloxifeno nas amostras foi determinada pelo método HPLC. A fração ligada às proteínas plasmáticas (%) foi estimada em comparação com a fração do fármaco que permaneceu no sobrenadante depois da adição do carvão. Como em estudos prévios, foi aplicado um modelo de dois compartimentos. A fração ligada às proteínas foi apresentada por $C_{Máx}$ ao longo do tempo, e foram calculadas a constante de associação (K_a) e de dissociação (K_d) às proteínas. No método I a percentagem de ormeloxifeno ligado às proteínas plasmáticas foi de 95.18 ± 1.05 e $88.16 \pm 2.08\%$ a $1 \mu\text{g/ml}$ e a $10 \mu\text{g/ml}$, respetivamente, enquanto que no método II as estimativas foram mais elevadas, 101.83 ± 1.28 a $1 \mu\text{g/ml}$ e $94.87 \pm 3.59\%$ a $10 \mu\text{g/ml}$. Verificando-se que no método II não se coloca o problema da diluição resultante da adição do carvão. Além disso, verificou-se uma grande variabilidade interindividual na ligação do ormeloxifeno às proteínas nos dois indivíduos analisados. Observou-se, ainda, uma diferença nas estimativas do conteúdo total de proteínas no plasma das amostras analisadas, calculado através do método de Lowry *et al*. Ademais, ao correlacionar o conteúdo total de proteínas com a fração ligada, foi de notar que a percentagem ligada aumenta com o aumento do conteúdo em proteínas. Demonstrando que o ormeloxifeno poderá

apresentar uma saturação de ligação às proteínas quando se encontra em concentrações superiores a 1 µg/ml.(23)

Resumidamente, os resultados demonstraram que o ormeloxifeno se liga fortemente à albumina plasmática de mulheres saudáveis, possuindo baixa afinidade e elevada capacidade de ligação e apresentando uma taxa de dissociação constante de 13.19×10^{-6} M. Quanto maior a concentração de proteínas no plasma, maior será o número de ligações. O ensaio de Khurana *et al* (23) comparou dois métodos, um que implicava a diluição do plasma a ligação às proteínas plasmáticas foi de 95.2 ± 1.1 e $88.2 \pm 2.1\%$ a 1 e 10 µg/ml, respetivamente, e um método II sem diluição, que revelou estimativas de ligação às proteínas superiores, com valores de 101.8 ± 1.3 e $94.9 \pm 3.6\%$ a 1 e 10 µg/ml.(23)

Em relação ao metabolismo do ormeloxifeno, nos estudos em animais verificou-se que a sua extensa metabolização hepática em metabolitos inativos e ativos. Porém, os estudos em humanos são escassos. Em alguns desses estudos, a concentração do metabolito ativo *7-desmethyl centchroman*, responsável pelo efeito anti-implantação, foi reportada no sangue e no leite materno em mulheres saudáveis após administração oral. Este metabolito farmacologicamente ativo, mostrou uma afinidade pela ligação aos recetores no citosol 20 vezes superior, sem mudanças apreciáveis na atividade anti-implantação.(30)

No ensaio, previamente descrito que avaliou diferentes esquemas de dosagem (30), a concentração do metabolito também foi medida em cada um desses regimes. A relação entre os esquemas de dosagem e a concentração de *7-desmethyl centchroman* foi semelhante ao fármaco inicialmente administrado. A razão Metabolito/Ormeloxifeno (M/O) também foi consistente nos diferentes grupos, à exceção de dois, ambos apresentando um esquema de 30 mg duas vezes por semana, durante 6 num grupo e 12 semanas no outro. Concluindo-se, assim que, tal como o fármaco original, o *7-desmethyl centchroman* não mostrou ser dependente da dose ou do tempo.

4.2.2. Mulheres em Aleitamento Materno

Uma variedade de agentes terapêuticos são excretados no leite humano. Para alguns, e em particular a maioria das bases ou dos ácidos fracos difundem-se para o leite materno na sua forma não ligada, não ionizada. As concentrações totais dependem do gradiente pH entre o plasma e o leite, da extensão relativa de ligação às proteínas do

plasma nos dois fluidos e ainda do coeficiente de partição. Assim, quando a razão M/P ou M/S excede uma unidade, as suas concentrações no leite serão provavelmente superiores às do plasma ou soro.(22)

Sendo o ormeloxifeno uma base fraca, é excretado no leite materno, e assim, a possibilidade de as crianças ingerirem quantidades tóxicas do fármaco através do aleitamento materno deve ser considerada. (24)

J.K. Paliwal *et al* (25) realizaram o primeiro ensaio para averiguar a excreção do ormeloxifeno no leite materno. Selecionaram 3 mulheres que se encontravam em aleitamento materno e simultaneamente a tomar o fármaco há pelo menos 16 semanas, assumindo-se o atingimento da concentração no estado de equilíbrio do fármaco. A horas específicas, uma dose de 30 mg foi administrada por via oral e posteriormente recolhidas amostras de sangue e leite maternos. Apesar da razão M/P (concentrações no Leite/Plasma) ser mais indicada em análises com amostras seriadas, dado que o decurso do fármaco no leite poderá não ser paralelo ao do soro, esta permite uma aproximação no cálculo da dose que a criança recebe, D_{Inf} . Para a realização destes cálculos assumiu-se uma concentração de ormeloxifeno no estado de equilíbrio de 0.0326 mg/L, baseado em estudos anteriores, e um volume de leite ingerido diariamente pela criança de 0.15 L/kg/dia. A percentagem da fração excretada no leite materno foi também calculada, com valores entre 3.1%, 1.6% e 2.8%. Chegou-se à conclusão de que o ormeloxifeno é excretado no leite materno. No entanto, como verificado pelos resultados (D_{Inf} de 0.012, 0.012 e 0.006 mg/kg/dia), a criança apenas é apenas exposta a uma pequena percentagem da dose materna. Além disso, a razão entre a concentração de ormeloxifeno no soro materno após 4 horas da toma de 30 mg (0.0655 ± 7.09 mg/L) e a dose oral materna foi de 0.002, e apenas 2.5 ± 0.8 % da dose materna foi excretado no leite. Assim, assumindo que a absorção da criança é similar à da progenitora, as concentrações presentes no leite materno são pouco prováveis de causar qualquer consequência fisiológica na criança.

Mais tarde, R.M. Gupta *et al* (22) pretenderam aprofundar esta análise, tanto através da determinação de $C_{Máx}$ e C_{Min} como pelo aumento do tamanho da amostra. Avaliaram 13 mulheres voluntárias distribuídas por dois grupos consoante o esquema de dosagem, um com dose única de 30 mg e outro com 30 mg, duas vezes por semana, ao longo de 12 semanas. Além disso, as amostras de sangue e leite materno foram recolhidas em simultâneo e em intervalos regulares e específicos.

No primeiro grupo, as concentrações médias, tanto no soro como no leite, aumentaram significativamente desde as 4 até às 6 horas após a toma. No soro, a $C_{M\acute{a}x}$ foi de 63.6 ± 23.6 ng/ml, enquanto que no leite foi de 78.7 ± 28.4 ng/ml. Neste intervalo, a dose ingerida pela criança aumentou de 39.3 ± 22.2 para 80.9 ± 27.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$, diminuindo significativamente após as 6 horas da toma. Quanto à razão M/S média aumentou de 0.8 ± 0.2 para 1.4 ± 0.9 , não sendo, porém, significativa. Após as 72 horas da toma, ambas as concentrações, no leite e no soro, foram-se tendencialmente aproximando (M/S 0.9 ± 0.5). No grupo com doses múltiplas, as concentrações médias no soro na 13^a dose e na 25^a dose, após 4 horas da toma, foram de 64.6 ± 42.3 ng/ml e 80.1 ± 23.2 ng/ml, respetivamente. As concentrações em ambas as amostras após 6 horas da toma da 13^a dose foram superiores comparando com a toma da 13^a e 25^a doses, após 4 horas. A razão M/S após as 4 horas da toma da 13^a e da 25^a doses foram semelhantes. As concentrações mínimas, no soro e no leite, prévias à toma da 13^a dose (24.1 ± 8.2 e 29.7 ± 17.1 ng/ml), e da 25^a dose (28.5 ± 5.8 e 31.2 ± 3.1 ng/ml), e após 168 horas da toma da 25^a dose (20.2 ± 7.5 e 28.2 ± 19.9 ng/ml, respetivamente) foram semelhantes.(22)

Comparando os dois grupos, verificaram-se resultados semelhantes, relativamente à razão M/S, à dose ingerida pela criança e à percentagem da dose materna. Apesar de não serem significativas, as concentrações resultantes da dose única após 72 horas foram ligeiramente mais altas. A relação entre a concentração de ormeloxifeno no soro e no leite materno mostraram uma correlação significativa ($r = 0.64$, $p < 0.01$), refletindo que a excreção no leite está dependente das concentrações no soro.(22)

Neste estudo, a concentração no leite mais alta foi de 122.1 ng/ml, que corresponde a uma dose ingerida pela criança de 128.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$, sendo 11.5% da dose materna, assumindo uma ingestão semanal de leite de 1,05 L/kg e 100% de absorção. No entanto, em condições reais as concentrações no soro e no leite declinam até uma próxima dose, por isso a dose para a criança será bem menor do que a estimada ao nível do pico da concentração. Mesmo a mulher com a razão M/S mais elevada, corresponde a uma dose para a criança de apenas 9.6% da dose materna no pico da concentração (6 horas) e 3.4% na concentração mínima (72 horas), assim sendo, a criança receberia em média 6.5% da dose materna. Verificou-se uma diferença entre os dois grupos ao nível das concentrações no soro durante o pico, indiciando acumulação de ormeloxifeno, no entanto, não se refletiu no pico de concentração no leite. Mesmo com uma dose oral dupla semanal (2 comprimidos de 30 mg) as concentrações no leite materno mantiveram-se baixas. Com a toma de múltiplas doses a média percentual ingerida pela criança, semanalmente, foi inferior a 5% da dose materna. Uma dose

ingerida pelo lactente, diariamente, por quilograma inferior a 10% da dose materna por quilograma é, geralmente, considerada segura. Assim, o ormeloxifeno foi considerado um promissor candidato a método contraceptivo oral que pode ser utilizado no período de amamentação, tendo em conta que a probabilidade de desencadear qualquer consequência fisiológica na criança é muito reduzida.(22)

Os estudos anteriores de mulheres em aleitamento materno avaliaram a razão M/S num determinado período de tempo de concentração máxima ($C_{M\acute{a}x}$). Estas estimativas pressupõem que as concentrações, no soro e no leite, são paralelas. Porém, a razão não é necessariamente constante em qualquer que seja a condição ou período de tempo após a ingestão do fármaco. Com o intuito de minimizar erros de interpretação e uma melhor aproximação da extensão de exposição das crianças ao fármaco, Gupta R.C. *et al* (24) calcularam as razões com base nos valores de AUC (gráfico concentração-tempo). Assim, os parâmetros farmacocinéticos do ormeloxifeno no soro e no leite materno foram analisados em seis mulheres saudáveis em aleitamento, após a toma oral de uma dose única de 30 mg. Os resultados no soro foram: $C_{M\acute{a}x}$ variou entre 50.08 a 79.74 $\mu\text{g/L}$, 6 horas após a administração do fármaco; a semi-vida foi entre 109 e 246 horas; AUC entre 4160-6575 $\mu\text{g/L} \cdot \text{h}$; o C_{ss} entre 24.77 a 39.16 $\mu\text{g/L}$; a *clearance* de 4.56 a 7.21 L/h; e o V_d entre 989 L e 1616 L. No leite materno a $C_{M\acute{a}x}$ determinada foi de $70.72 \pm 27.52 \mu\text{g/L}$, sendo superior ao do soro e ocorrendo mais tarde, com exceção de uma voluntária em que o pico de concentração no soro e no leite ocorreu em simultâneo. Os restantes resultados dos parâmetros no leite foram: a semi-vida variou entre 119 e 271 horas; *clearance* de 2.47 a 9.23 L/h; V_d entre 1184 e 1589 L; e, a concentração no estado de equilíbrio no leite materno ($C_{ss,m}$) variou entre 19.35 e 72.30 $\mu\text{g/L}$.

Os parâmetros farmacocinéticos do leite materno foram semelhantes aos do soro. Além disso, as características farmacocinéticas nas mulheres em aleitamento foram comparáveis aos estudos anteriores de mulheres saudáveis que não se encontravam em amamentação (27,28) e, por isso, os autores do estudo consideram que as mulheres em aleitamento não necessitam de um ajuste da dose. O estabelecimento das concentrações de equilíbrio entre o soro e o leite e o paralelo declínio das duas concentrações ao longo do tempo sugere que o fármaco é redistribuído do leite para o soro. Caso contrário, o tempo de semi-vida no leite ($240 \pm 77.47 \text{ h}$) seria bem maior do que no soro ($160 \pm 52.72 \text{ h}$). Dado a similaridade do volume de distribuição em mulheres que não se encontram em aleitamento materno e nas em aleitamento, sugere que a mesma dose irá desencadear concentrações no soro semelhantes, ou seja, a amamentação parece não afetar a distribuição do .(20) Corroborando o estudo anterior,

demonstrou-se uma significativa correlação ($C_m = 1.04 \times C_s - 0.84$, $r = 0.999$) entre as concentrações no soro e no leite materno. Depois de atingido o estado de equilíbrio entre estes (6 a 10 horas após a toma), verificou-se que a concentração de ormeloxifeno no leite, em função do tempo, será aproximadamente 1.04 vezes superior à concentração no soro correspondente.

Quanto às crianças, com uma dose materna única de 30 mg, estas serão expostas apenas a uma pequena percentagem, mesmo aquando das concentrações máximas. A razão M/S variou entre 0.38 e 1.94 (0.86 ± 0.63), indicando uma dose ingerida pela criança entre 25.11 a 102.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ($51.32 \pm 30.84 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$), correspondendo a $10.11 \pm 3.85\%$ (variou entre 4.50 e 14.96%) por semana da dose materna. Quando calculado com base nos valores de AUC (razão M/S AUC), com valores entre 0.68 e 2.12, as doses ingeridas estimadas foram de $50.46 \pm 19.87 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ (variando entre 20.39 e 76.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$), correspondendo a $7.43 \pm 3.18\%$ (entre 2.84 e 11.39%), por semana, da dose materna (considerando-se uma criança com 9,5 kg, durante um período de 168 horas). Assim, mesmo com o valor mais elevado, a percentagem estimada da dose ingerida semanalmente foi de 11.39% da dose materna, sendo inferior a 2% da dose materna, por dia. (20) Pelo que o aleitamento materno não deve ser considerado critério de exclusão.

Contudo, como a segurança das crianças foi tida em consideração, as que foram incluídas neste estudo apresentavam idades superiores a um ano de idade, limitando a retirada de conclusões significativas, visto que geralmente, a amamentação já é menos frequente a partir desta idade. Além disso, com um tamanho da amostra já inicialmente pequeno, devido ao longo protocolo apenas quatro das voluntárias completaram o estudo na íntegra.

Segundo o artigo de revisão (20), um outro ensaio clínico confirmou os resultados dos estudos anteriores, reafirmando a acumulação insignificante do fármaco quando administrado em doses múltiplas, dada a razão $AUC\tau_{(1920-1992 \text{ h})} / AUC\tau_{(0-72 \text{ h})}$ após a última dose de 30 mg. Realizado em duas mulheres que receberam 30 mg duas vezes por semana durante 12 semanas, as concentrações no soro no estado de equilíbrio foram de 53.07 a 46.44 ng/ml. De acordo com os autores do estudo, a razão para o pequeno tamanho da amostra foi o protocolo de amostragem mensal devido à longa meia-vida do fármaco e à fraca adesão das voluntárias na recolha das amostras seriadas de sangue e/ou leite.

Concluindo, os estudos demonstraram que a criança é exposta apenas a uma pequena percentagem (2.5%-9.5%) da dose materna através da amamentação. O $C_{Máx}$ no leite materno foi mais alto ($70.7 \pm 27.5 \mu\text{g/L}$) do que o $C_{Máx}$ no soro ($60.7 \pm 12.2 \mu\text{g/L}$). Além disso, o $T_{Máx}$ do leite materno foi atingido mais tarde (8.50 ± 1.7 horas) em comparação com o soro (6 horas) (20,24). A concentração do fármaco no estado de equilíbrio após uma dose única não se demonstrou ser diferente da concentração com administrações repetidas, e, por conseguinte, nem a quantidade de droga ingerida pelas crianças através do leite materno. A razão M/S foi superior à unidade, típico de um composto básico, e mostraram ainda ser consistentes. Nos ensaios clínicos as crianças nascidas devido a falha de método ou do utilizador (MF ou UF) demonstraram um desenvolvimento normal até aos cinco anos de idade e em alguns casos até aos 11 anos, o que confirma a falta de efeitos fisiológicos nas crianças.(8,22,24,25)

4.3. Eficácia

A escolha do método contraceptivo está, em parte, dependente da eficácia do método contraceptivo na prevenção de uma gravidez não planeada, o que por sua vez, em alguns métodos, não só depende da proteção dada pelo método em si, mas também do seu uso correto e consistente. Este uso pode variar significativamente consoante as características individuais, nomeadamente idade, rendimento, desejo de prevenir ou atrasar a gravidez e cultura. Assim, os métodos dependentes da sua correta utilização, como as pílulas e preservativos, geralmente apresentam uma ampla variação nos seus níveis de eficácia.(32)

Geralmente, a eficácia contraceptiva é avaliada de acordo com o número de gravidezes não planeadas que ocorrem num intervalo de tempo específico de exposição e/ou utilização de um determinado método contraceptivo. O *Pearl Index*, um método comumente usado na análise da eficácia contraceptiva, é definido como o número de falhas (número de gravidezes não planeadas) por 100 mulheres-anos de exposição. O denominador é o total de meses ou ciclos de exposição, desde o início do uso do método até à conclusão do estudo, à ocorrência de uma gravidez não planeada ou até à descontinuação do método. O quociente é multiplicado por 1200 ou por 1300, conforme utilização de meses ou anos, respetivamente. Na maioria dos métodos contraceptivos, as taxas de falha diminuem com a duração de utilização. Dado que o *Pearl Index* é calculado em função do tempo de exposição, habitualmente 1 ano, não é suficientemente preciso na comparação a diferentes intervalos de exposição. Nesse

caso, utiliza-se a análise *Life-Table*, sendo capaz de calcular a taxa de falha para cada mês de utilização. Uma taxa de falha cumulativa pode, assim, comparar os diferentes métodos em qualquer intervalo específico de exposição. Nomeadamente, ultrapassa-se a limitação resultante de mulheres que abandonam o estudo sem ser pela ocorrência de gravidez, contribuindo com a sua exposição apenas até à altura de saída. (33)

$$Pearl\ Index = \frac{n^{\circ}\ de\ MF \times 12}{n^{\circ}\ de\ mulheres \times n^{\circ}\ de\ meses} \times 100$$

Para o cálculo da eficácia dos estudos incluídos foram apenas contabilizadas o número de mulheres com uma gravidez não planeada por *Method Failure* (MF). Quando a gravidez se encontrava associada à administração incorreta e inconsistente do fármaco foi classificada como *User Failure* (UF). A taxa de falha expressa-se em termos de número de mulheres com gravidez não planeada (por MF) por 100 mulheres que utilizam o método, durante o primeiro ano.

Nas *guidelines* nacionais da Índia sobre contraceção oral (11), é apresentada uma tabela comparativa de eficácia contracetiva de alguns métodos. (Quadro 1) Segundo as *guidelines* dirigidas à comunidade médica (34), o ormeloxifeno aparenta ser altamente eficaz, seguro e de fácil utilização, com base em estudos limitados. Os ensaios clínicos da Fase III sugerem um *Pearl Index* de 2.84, quando utilizado num esquema semanal ou numa dose dupla semanal. Por último, nas diretrizes de contraceção de *spacing* (13), o ormeloxifeno é apresentado como um método contracetivo de elevada eficácia, com uma taxa de falha inferior a 2%.

Tabela 2 - Adaptado de *Spacing Methods*. Legenda: Taxa =nº de mulheres que tem gravidez não planeada por 100 mulheres

Método	Eficácia Contracetiva	
	Uso Correto	Uso Corrente
CHC	0.3	8
PO	No aleitamento materno: 0.3	No aleitamento materno: 1
	Sem aleitamento materno: 0.9	Sem aleitamento materno: 3-10
Ormeloxifeno	1-2	Sem dados documentados disponíveis
Contracetivos Oraís de Emergência	Como não é de uso contínuo, a taxa anual não é calculada. Porém, se todas as 100 mulheres usassem um método CE contendo: Apenas progesterona: 1 Estrogénio e Progesterona: 2 Quanto mais cedo for realizada a toma do CE, melhor a taxa de eficácia contracetiva.	

Os ensaios clínicos em humanos são divididos em quatro fases sucessivas, cada uma com um objetivo específico. Geralmente, os ensaios clínicos de Fase I determinam os efeitos do fármaco consoante as doses, estabelecendo os prováveis limites da variação de dosagem clínica segura. Os de Fase II avaliam a eficácia e a dosagem a ser usada nos posteriores ensaios de Fase III, em que se confirma e estabelece a sua segurança e eficácia através da minimização de erros anteriores e ainda comparando com o tratamento padrão. Por último, na Fase IV, após a comercialização do fármaco, monitoriza-se a segurança sob condições reais num elevado número de indivíduos.

Apesar do ormeloxifeno ter sido submetido a todo este processo, os resultados destes ensaios não se encontravam disponíveis e/ou acessíveis, como tal, as informações posteriormente citadas foram retiradas de artigos de revisão e, por isso, com algumas limitações.

Na Fase II dos ensaios clínicos, uma dose de 30 mg por semana, em 94 mulheres, demonstrou a melhor eficácia contraceptiva, apresentando, concomitantemente, a menor percentagem de efeitos secundários (irregularidades menstruais). Assim, tal como referido anteriormente, os ensaios posteriores foram conduzidos com este regime de dosagem. Como anteriormente referido, também os resultados da Fase III dos ensaios clínicos multicêntricos são limitados, contudo o ormeloxifeno provou em vários ensaios ser altamente eficaz e seguro, além de não apresentar os efeitos secundários comuns dos contraceptivos orais hormonais. (35)

O ensaio clínico multicêntrico da Fase III (até junho de 1984) foi realizado numa amostra de 467 mulheres selecionadas através de 10 centros de assistência familiar. O esquema terapêutico do ormeloxifeno consistiu numa toma semanal de 30 mg com início no primeiro dia da menstruação, e posteriormente, foi feita a toma de um comprimido sempre no mesmo dia da semana. Além disso, um comprimido adicional deveria ser tomado no primeiro dia da menstruação de cada ciclo menstrual. A duração da sua toma variou entre 1 e 36 meses. As mulheres incluídas no estudo foram submetidas a uma avaliação mensal. Durante a realização do ensaio ocorreram um total de 19 gravidezes por MF e 44 gravidezes por UF, constatando uma eficácia de 95.9%. Das que resultaram por MF, 14 gravidezes (73.7%) ocorreram nos primeiros 6 meses de administração e apenas uma (5.3%) após um ano, resultando num *Pearl Index* de 4.2. Nas 44 gravidezes que ocorreram por UF, foram reportadas 20 gravidezes (45.5%) nos primeiros 6 meses, 15 (34%) entre os 7 e 12 meses e 9 (20.5%) após um ano de uso do contraceptivo.(8,9,16) O ensaio seguinte foi uma extensão do ensaio da fase III, em que os resultados foram divididos em duas partes. Na primeira parte, relatada até

novembro de 1986, recrutaram-se 648 mulheres de entre 10 centros de assistência familiar. A duração do esquema terapêutico implementado variou entre 1 a 52 meses. Durante o estudo ocorreram 27 gravidezes por MF e 66 por UF, calculando-se, assim, uma eficácia de 95.8%, e um *Pearl Index* de 3.7. De entre as 27 que ocorreram por falha de método (MF), 19 (70%) foram nos primeiros 5 meses, enquanto 4 (15%) ocorreram após um ano de toma de ormeloxifeno. Na segunda parte do ensaio, desde abril de 1987 a novembro de 1988, recrutaram-se 100 mulheres de cinco centros de assistência familiar adicionais. Os detalhes relativamente ao número de gravidezes ocorridas neste estudo não se encontram disponíveis, no entanto, foi indicado um PI de 1.2. (8,9,16)

Em 1989, num novo prolongamento dos ensaios clínicos da fase III, das 100 mulheres voluntárias no estudo anterior, 36 concordaram com a continuação dos 30 mg semanais de ormeloxifeno. Durante os 1286 meses (1152 ciclos) o esquema terapêutico implementado variou entre 24-42 meses. Durante o estudo não ocorreu nenhuma gravidez, por MF nem por UF, providenciando uma excelente proteção contraceptiva. Nestes ensaios com doses semanais de 30 mg verificou-se que quase 50% das gravidezes ocorreram nos primeiros 3 meses da administração. Dada a longa semi-vida do ormeloxifeno (aproximadamente 168 horas), assumiu-se que não se tinham atingido as concentrações no estado de equilíbrio clinicamente eficazes. Assim, iniciaram-se estudos com doses duplas numa primeira fase da administração com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia contraceptiva, simultaneamente comparando com o esquema de dosagem semanal. Neste sentido, optou-se por um regime inicial com duas tomas de 30 mg por semana, durante 12 semanas, em que posteriormente passava a uma toma semanal. Este ensaio clínico realizado em 377 mulheres teve como objetivo inferir sobre a eficácia e segurança do ormeloxifeno como contraceptivo nesta nova dosagem. A duração do estudo variou desde 1 a 27 meses. Foi estimada uma eficácia de 98.4%, em que ocorreram 6 gravidezes por MF, das quais 2 (33%) ocorreram durante o primeiro mês, 2 (33%) aos 3 meses, uma aos 9 e ainda uma aos 15 meses (17%) e 24 por UF. Um ensaio adicional com 30 mg por semana, para comparação de dosagens, avaliou 125 mulheres durante 1199 meses e 1060 ciclos menstruais. Com 2 gravidezes reportadas nos primeiros meses de toma, calculou-se um PI de 2.0. (8,9)

Nesta Fase III foram ainda testados alguns regimes de dosagem alternativos. Um ensaio clínico, do ano 2000, pretendeu avaliar a eficácia contraceptiva de um esquema com uma dose de ataque de 60 mg seguido de 30 mg semanalmente e, posteriormente comparar com o regime de dose dupla inicial (30 mg, 2 vezes por semana durante 12 semanas). Os resultados em 240 mulheres, durante 3570 meses, revelaram uma boa proteção contraceptiva, *Pearl Index* de 1.34, com apenas 6 gravidezes por MF. Outro

ensaio em 198 mulheres num regime com duas tomas de 30 mg por semana, ocorreram sete gravidezes, das quais 5 foram relatadas durante o primeiro mês de utilização e 2 após três meses da toma de ormeloxifeno. Segundo Rajan, um esquema com três tomas de 30 mg durante o primeiro mês, seguido de doses duplas semanalmente, forneceu excelente proteção contraceptiva, visto que em 260 mulheres apenas ocorreram duas gravidezes por UF.(9)

Analisando os resultados de todos os ensaios da Fase III, com o regime com a toma semanal de 30 mg, avaliaram-se um total de 909 mulheres durante 12828 meses (11448 ciclos), verificando-se uma eficácia contraceptiva razoável com PI de 3.76. Em todos os ensaios, a eficácia contraceptiva mostrou-se dentro dos limites aceitáveis, com um PI variando entre 1.20-4.20 (média de 2.79). O ICMR realizou uma análise *mid-term life table* de dados dos ensaios com 368 mulheres em 3658 meses de utilização, onde ocorreram 12 gravidezes por MF, demonstrou que a dose de 30 mg por semana produzia efeitos secundários mínimos associada a uma adequada eficácia (de 4.09 por 100 utilizadores aos 12 meses de uso, e PI de 4.4 por 100 mulheres-anos). O dados dos estudos com dosagens semanais de 30 mg em conjunto com os esquemas semanais de doses superiores, resultam num total de 1651 mulheres que usaram o ormeloxifeno durante 19863 meses, verificando-se uma excelente proteção contraceptiva, dado o PI de 2.78 resultante.(8)

Numa avaliação conjunta da Fase II e III, em mais de 2000 voluntárias cobrindo cerca de 25000 meses, verifica-se uma aceitável eficácia contraceptiva, nos regimes semanais com doses de 30 mg ou mais e no ormeloxifeno de 30 mg, inicialmente duas vezes por semana. Dado que este último esquema de dosagem referido revelou a melhor eficácia e regularidade dos ciclos menstruais, foi o recomendado para a expansão da sua utilização clínica.(8)

Apenas no início de 2009 se iniciou a Fase IV do ensaio clínico, realizada entre 18 centros de investigação de reprodução humana do ICMR. Consistiu num ensaio clínico não randomizado em que o grupo de comparação foram os utilizadores do Dispositivo Intrauterino (DIU) de Cobre. Nesta fase, o esquema terapêutico usado consistiu na toma de 30 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de uma toma semanal de 30 mg. De uma amostra de 2087 mulheres, 934 tomaram o ormeloxifeno e 1153 utilizaram o DIU. Os detalhes dos resultados deste estudo não se encontram disponibilizados, contudo foram relatadas 20 gravidezes por MF, de entre as 755 mulheres que utilizaram o ormeloxifeno como contraceptivo. Calculando-se uma eficácia de 97.4%.(16)

Adicionalmente, três estudos observacionais analisaram a eficácia do ormeloxifeno, com resultados entre 93% e 100%. O esquema terapêutico utilizado nestes estudos observacionais foi o mesmo: 30 mg duas vezes por semana, nos primeiros 12 meses, seguido de 30 mg uma vez por semana. O primeiro estudo reportou uma eficácia de 100% através de 17 mulheres seguidas durante 12 meses.(17) Um estudo (36) que observou uma amostra de 27 mulheres durante 8 meses, a eficácia calculada foi de 93%. No entanto, os autores não reportaram detalhes acerca da classificação das gravidezes ocorridas, se por MF ou UF.

Nair HS *et al* (18) desenvolveram um estudo observacional prospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia e os efeitos secundários do ormeloxifeno durante um intervalo de 12 meses. Selecionaram-se 153 mulheres que se encontravam num período pós-parto ou pós-aborto ou ainda as que pretendiam uma contraceção durante um intervalo de 12 meses. O ormeloxifeno apresentou-se como eficaz na prevenção de gravidez. Relataram-se 11 gravidezes, das quais 4 (2.6%) foram consideradas como UF e 7 (4.6%) como MF. O PI calculado foi de 2, ligeiramente maior quando comparado com as especificações do produto de 1-1.8. A maioria (81%) das gravidezes surgiram durante o primeiro mês, mas todas ocorreram dentro dos 9 meses iniciais da toma do comprimido. Observou-se que a taxa de falha contraceptiva foi diminuindo ao longo do tempo de utilização, estabilizando aos 10 meses. Apesar de, aparentemente, a taxa parecer ser maior nas mulheres que se encontravam no período pós-aborto quando comparado com os outros grupos, não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre estas variáveis. Assim como, também não se verificou uma associação entre as taxas de falha contraceptiva e a idade das mulheres voluntárias incluídas. A imediata reversibilidade do método contraceptivo foi demonstrada pela ocorrência de gravidez em 2 mulheres logo nos primeiros 6 meses em que interromperam a toma do fármaco.

O estudo retrospectivo de Goter Doke *et al* (37) pretendeu avaliar a eficácia, efeitos secundários e taxas de continuação e descontinuação de *Chhaya*, o ormeloxifeno disponibilizado pelo ministério da saúde da Índia sem qualquer custo. Foram analisados dados de 146 mulheres em idade fértil sob a toma de ormeloxifeno, num intervalo de um ano. Nos primeiros 3 meses, das 146 mulheres sob terapêutica, 3 mulheres engravidaram e 45 desistiram e pararam a toma do fármaco. Dessas 3 mulheres, 2 das gravidezes ocorreram num período de intervalo e 1 no pós-aborto, principalmente devido a UF. No grupo de pós-parto não se reportaram falhas. Tal como no estudo anterior (18), verificou-se um *Pearl Index*, de 2.05, ligeiramente maior do que o divulgado pela literatura e a empresa (quando comercializado como *Saheli*, a taxa

de falha divulgada é de 1.63%, e o *Pearl Index* de 1.83). Além disso, os estudos e a literatura disponíveis relativamente a sua eficácia são escassos e a maioria publicados pelo CDRI, instituto que o desenvolveu.(37)

Um estudo desenvolvido para comparar a utilização do ormeloxifeno e do DIU quando administrados no período pós-parto imediato (48 horas). Ambos os métodos foram avaliados em termos de eficácia, segurança e taxas de continuação. Aleatoriamente distribuídas por dois grupos, 280 mulheres foram seguidas regularmente até ao sexto mês do pós-parto. Aos 6 meses a taxa de falha foi de 0% em ambos os métodos. No entanto, os autores referem que o estudo estava limitado pela reduzida amostra, a acrescentar o reduzido seguimento dos indivíduos.(38)

No ensaio de Miuli I. *et al* (39), compararam-se dois grupos de 120 mulheres cada, consoante a utilização de Contracetivos Hormonais Combinados (CHC) ou de ormeloxifeno. O objetivo do estudo foi a comparação da eficácia, taxas de aceitação e de continuação dos métodos entre os dois grupos neste período pós-aborto. No grupo que utilizou o ormeloxifeno foram relatadas 2 gravidezes após 12 meses, uma por MF e outra por UF. Enquanto no CHC ocorreram 3 gravidezes, porém nenhuma devido a MF. Observou-se um PI de 0.83, o valor mais baixo reportado em todos os estudos anteriores do ormeloxifeno como método contraceptivo utilizado num período após a realização de um aborto. Assim, ambos os métodos mostraram ser eficazes, seguros, bem tolerados e sem reações adversas de relevo quando usados no período imediatamente após a realização de um aborto. Com CHC observou-se um maior padrão de falha no cumprimento de toma dos comprimidos do que com o ormeloxifeno. Demonstrou-se que as consequências clínicas não são afetadas pelo tipo de aborto, método abortivo ou período de gestação a que ocorreu.

4.4. Efeitos Secundários

As *guidelines* nacionais da Índia sobre contraceção oral (11) reportam como efeito adverso do ormeloxifeno o atraso menstrual, em 8% das mulheres, que tipicamente ocorre nos primeiros 3 meses de utilização. Geralmente, tende a regularizar com a continuação terapêutica. Em algumas mulheres, a hemorragia pode-se tornar escassa ao longo do tempo. As diretrizes dirigidas aos médicos (34) referem que o atraso da menstruação (intervalo entre hemorragia menstrual superior a 45 dias) foi o único efeito secundário reportado. As reações adversas frequentemente associadas aos CHC

(náuseas, vômitos, ganho ponderal e tonturas) não se verificam. São também reconhecidos alguns efeitos não contraceptivos. Nas *guidelines* de métodos de *spacing* (13), é recomendada a realização prévia de um minucioso exame pélvico, descartando a pré-existência de formações quísticas nos ovários, visto que se podem desenvolver com a toma do ormeloxifeno. O seu uso não afeta a função hepática, a coagulação sanguínea nem altera o perfil lipídico. Assim, não está associado à formação de coágulos ou ao aumento dos níveis de colesterol sanguíneos. Além do atraso menstrual, já referido, nos primeiros três meses poderá ocorrer hemorragia menstrual abundante com aumento da sensibilidade mamária, retenção de líquidos e algum acne associado. Nas mulheres em que ocorreu uma gravidez não planeada por falha do método, não se verificaram anomalias não congénitas nas crianças. Além disso, como não afeta a ovulação, assim que cessa a toma do fármaco a reversibilidade contraceptiva é rápida, e o risco de infertilidade é mínimo.

Nos estudos incluídos que referem efeitos secundários associados ao uso de ormeloxifeno como método contraceptivo semanal, a reação adversa mais frequente foi a irregularidade do ciclo menstrual, nomeadamente: ciclos de duração inferior a 20 dias (4%, 5%, 3%, 8% das mulheres) (8,9,16); ciclos prolongados acima dos 45 dias (8,8%, 10%, 10%, 3%, 3,7%, 26%, 16% das mulheres) (8,9,16–18,28); hemorragia menstrual reduzida que dura 1 ou 2 dias (12%, 36,7%) (17,18); e ainda atraso menstrual acima de 30 dias (15%) (16). Cinco estudos reportaram uma hemorragia menstrual prolongada como efeito secundário. Porém, três são casos de mulheres com utilização de longo prazo, sem o devido seguimento, apresentando uma hemorragia menstrual prolongada, de 10 a 45 dias de duração. (36,40,41). Os dois outros estudos relatam hemorragia menstrual prolongada entre 1% das utilizadoras de ormeloxifeno. (17,18)

No ensaio da fase I (42), iniciado na década de 1970, foram incluídos 40 participantes (23 mulheres e 17 homens). Os voluntários receberam doses orais crescentes entre 5 e 320 mg, tendo-se observado uma boa tolerância pelos seres humanos sem qualquer efeito adverso relevante ou alteração nos parâmetros laboratoriais. No outro ensaio da Fase I, em 28 mulheres saudáveis (20-39 anos de idade) durante 30 dias consecutivos, 10 mulheres receberam 60 mg, 8 receberam 120 mg e um grupo de controlo de 10 voluntárias recebeu um placebo. Apesar de bem tolerado, relataram-se 2 casos de fluxo menstrual reduzido (um em cada dosagem), e dois casos de atraso do ciclo menstrual, nas mesmas condições.

Nos ensaios de Fase II (43), em cerca de 1000 voluntários o único efeito secundário relatado foi o atraso dos ciclos menstruais em 8.7% dos casos. Observou-se que o

padrão deste atraso foi aleatório, não estando associado a ciclos ou indivíduos em particular, nem a uma dose específica, apesar de haver um prolongamento de mais ciclos com a dose mais elevada. A maioria dos casos retomou a normalidade dos ciclos durante a continuação terapêutica. Em algumas mulheres, com um atraso superior a 90 dias, verificou-se a normalização dos ciclos nos 40 dias após a cessação do uso.

Os ensaios multicêntricos da Fase III [33] (até 1984) relataram uma mulher com um ganho ponderal de 8 kg durante os 34 meses de uso do fármaco, uma mulher que apresentou fezes líquidas e vômitos e ainda, duas mulheres que desenvolveram febre. No ensaio da Fase III (até 1986), cinco mulheres queixavam-se de tonturas, outras cinco de cefaleias, uma de anorexia, uma de fezes líquidas e vômitos, e a ocorrência de uma gravidez ectópica. Dos ciclos menstruais avaliados durante o estudo, verificaram-se 4.21% ciclos de curta duração (< 20 dias), 74.12% ciclos entre 25-35 dias, 12.83% entre 36-45 dias e 8.84% ciclos prolongados (> 45 dias). Do total de voluntários 49.85% apresentaram os ciclos todos normais, e dos restantes ocorreram 1 (24.38%), 2 (10.15%) ou mais (15.12%) ciclos prolongados. Estes mostraram ser aleatoriamente distribuídos e não estavam restritos a um indivíduo ou ciclo em particular. Em nenhum caso se observou o prolongamento de todos os ciclos. E ainda, a maioria dos casos regulou os ciclos enquanto ainda permaneciam a tomar o ormeloxifeno. Um total de 118 voluntárias optou por abandonar o estudo. De entre as quais, 47 mulheres (7.25%) optaram por parar a toma do ormeloxifeno devido a irregularidades do ciclo menstrual: 5 mulheres por queixas de hemorragia menstrual abundante; 1 por irregularidade dos ciclos; por redução do fluxo menstrual; e 35 mulheres por um ou mais ciclos prolongados (de um total de 325 com esta condição). Das 27 descontinuações devido a outras razões médicas contabilizaram-se 5 por tonturas/vertigens, 5 por cefaleias, 1 por anorexia, 1 por diarreia e vômitos e 1 por gravidez ectópica. As restantes 44 mulheres optaram pela saída porque desejavam ter outra criança. Neste ensaio, 175 mulheres voluntárias que usaram o fármaco durante 1-2 anos ou mais, foram submetidas a um minucioso exame físico, hematológico e bioquímico com testes da função de vários órgãos. Todos os resultados se encontravam dentro dos limites da normalidade. O exame ecográfico de 11 mulheres, incluindo 9 que se encontravam sob a toma durante 8-96 meses, e o exame laparoscópico de 12 mulheres com uso durante 29-52 meses que apresentavam inflamação pélvica, não mostraram aumento do tamanho dos ovários.(9,16)

Na extensão do ensaio da Fase III, dos 810 ciclos analisados, apenas se relataram alterações na sua duração, em 4.1% foi inferior a 20 dias e em 9.9% foi superior a 45 dias. No novo prolongamento destes ensaios, nas 36 mulheres que optaram por

continuar a utilização do ormeloxifeno, apenas 5.82% reportaram ciclos com duração superior a 45 dias. A avaliação física, hematológica e bioquímica, incluindo função renal e hepática, encontrava-se dentro da normalidade. Na avaliação do tamanho e volume dos ovários, realizada por ecografia em 87 mulheres após 6 meses de uso na extensão da Fase III e periodicamente no novo prolongamento em 27 mulheres, verificaram-se parâmetros dentro da normalidade. No ensaio adicional com o esquema semanal de 30 mg, relataram-se alterações na duração do ciclo: 2.5% dos ciclos foram de curta duração e 5.09% de duração superior a 45 dias. O exame ecográfico em 58 mulheres sob a toma contínua não revelou qualquer anormalidade nos ovários ou útero. Finalmente, no esquema com doses duplas de 30 mg por semana nas primeiras 12 semanas, passando depois a semanal, 2.7% dos ciclos avaliados tinham duração inferior a 20 dias e 3.7% uma duração superior a 45 dias. Relativamente às mulheres que optaram por abandonar o estudo, 17 fizeram-no devido ao prolongamento dos ciclos e 12 por desejarem uma nova gravidez. Na avaliação realizada em 5-10% das voluntárias, não se verificaram alterações clínicas ou bioquímicas, incluindo a função hepática e renal. A avaliação ecográfica periódica dos ovários e do útero foi realizada em 64 mulheres. Apenas se relataram dois casos de aumento do tamanho dos ovários. No primeiro caso, o ovário esquerdo, com 7.5 cm² previamente à toma, aumentou gradualmente de tamanho até 8.33 após 3 meses de toma do ormeloxifeno, coincidindo com o meio do ciclo. Aos 6 meses, o tamanho diminuiu para 3.26, mas o ovário direito aumentou para dimensões de 26.70 no dia da menstruação. Interrompeu-se a administração do ormeloxifeno e passados 3 meses engravidou, resultando num parto normal. Na avaliação após 12 meses, os ovários apresentavam um tamanho normal. No segundo caso foi observado um aumento do ovário direito, com 18.23 cm, aos 12 meses de toma. Na ecografia realizada após 20 meses com a continuação do uso, observaram-se ovários de tamanho normal. Em ambos os casos, o aumento das dimensões dos ovários deveu-se à não rutura do folículo maduro. (8,9,16)

Segundo o estudo de Rajan, neste esquema de dosagem ocorre um atraso dos ciclos menstruais (35-50 dias) e uma redução do fluxo menstrual durante os primeiros 3 meses de utilização do método, no entanto, na maioria dos casos o regresso à normalidade atinge-se ao 4^o mês. No seguimento ecográfico entre 2 e 4 meses de uso, realizado em 38 mulheres verificou-se um aumento das dimensões dos ovários em 10 (26%) voluntárias devido a quistos funcionais em vários graus. Destas, 6 apresentavam quistos foliculares e 4 quistos luteínicos, variando entre 2.7 e 6.7 cm. Contudo, nenhuma apresentava queixas de dor abdominal ou sensibilidade pélvica. As 38 mulheres avaliadas por histerossonografia apresentavam diferentes padrões ao nível do

endométrio: secretor (em 12 mulheres); proliferativo (8); menstrual (8); decidual (3); ou hiperplásico (1). A presença de um endométrio secretor e decidual na maioria dos casos (15), apoia a hipótese de que o ormeloxifeno não interfere com a ovulação.(9)

Um estudo adicional foi realizado em 50 mulheres (entre 20-35 anos), das quais 49 eram múltiparas (1-3 para) e 1 nulípara, e em que a maioria (86%) possuía antecedentes de uso contraceptivo, entre preservativo, CHC e DIU. As reações adversas relatadas não foram significativas, nomeadamente dor a meio do ciclo (14%), ciclo menstrual prolongado, com duração superior a 45 dias (12%) e lombalgias (4%). Os autores recomendam a comunicação prévia dos possíveis efeitos secundários, para evitar a possível ansiedade do utilizador face aos efeitos. Segundo o ensaio de Ghosh B., o atraso dos ciclos, verificado em 16% dos casos, foi automaticamente corrigido ao 4º mês de utilização do ormeloxifeno, sugerindo que seja utilizado na regulação dos ciclos. (9)

Relativamente à reversibilidade da ação contraceptiva, na Fase II dos ensaios de escalonamento das doses, apesar da toma entre 4-11 comprimidos de ormeloxifeno, as 16 mulheres em que ocorreu uma gravidez optaram por continuar com a gestação. O seguimento dessas crianças (5 do sexo feminino e 11 do sexo masculino) num período por 5 anos, revelou um normal crescimento e desenvolvimento. Durante a Fase III, das 44 mulheres que desejavam uma nova gravidez, apenas se manteve o seguimento em 22. A gravidez ocorreu entre 0-6 meses em 19 mulheres (86%), numa das mulheres ocorreu aos 8 meses e outra aos 12 meses após paragem do ormeloxifeno. Apenas em 2 casos ocorreram abortos espontâneos aos 2-3 meses de gestação, tendo as restantes tido partos de termo normais. No ensaio com o esquema em doses duplas de 30 mg por semana nas primeiras 12 semanas, passando depois a semanal, 7 mulheres engravidaram em 6 meses, 4 em 12 e uma aos 13 meses após interrupção do ormeloxifeno. Em 11 mulheres ocorreram partos de termo normais, e apenas uma sofreu um aborto espontâneo aos 2 meses de gestação. (9)

No estudo de Deepa Tandon (17) pretendia-se avaliar os efeitos do ormeloxifeno, nomeadamente em parâmetros bioquímicos e no tamanho dos ovários, utilizando o esquema de dosagem de 30 mg, duas vezes por semana, nos primeiros três meses e posteriormente 30 mg semanais. Ao longo de um total de 101 ciclos, foram realizadas avaliações em intervalos regulares em 17 mulheres selecionadas. O perfil bioquímico foi investigado em amostras sanguíneas, urinárias e plasmáticas, através de glicose e albumina urinários, hemoglobina, bilirrubina sérica, GTP sérico, ureia sanguínea, creatinina sérica e lípidos séricos (colesterol, triglicéridos e HDL). Sendo consistente

com ensaios anteriores, os valores permaneceram dentro dos limites da normalidade, não revelando alterações significativas com a administração do fármaco. Os efeitos adversos reportados foram irregularidades do ciclo menstrual, por prolongamento, menstruação escassa e um ciclo curto com hemorragia menstrual abundante. Observou-se que o ormeloxifeno causou um atraso na menstruação, dos quais 7.92% foi de até 45 dias e 2.97% foi superior a 45 dias. O prolongamento dos ciclos não revelou um padrão consistente nem restrito a determinados indivíduos. Através da avaliação física e ecográfica analisou-se o tamanho dos ovários. Admitindo-se um tamanho normal do ovário de aproximadamente 10cc e como patológico superior a 15cc, observou-se um aumento do volume em dois casos, correspondentes aos ciclos de maior prolongamento. Num dos casos o tamanho do ovário assim como a duração do ciclo retornou ao normal com a continuação da toma, no outro o seguimento não foi possível. Postulou-se que estes casos de aumento dos ovários resultariam do prolongamento da fase folicular do ciclo, com conseqüente aumento da estimulação e da não ruptura do folículo, originando quistos interpretados como aumento de volume. Concluindo, durante o estudo não se detetou um aumento dos ovários estatisticamente significativo.

No estudo de Nair H. S., *et al* (18) foram selecionadas 153 mulheres, onde se incluíram determinadas patologias em que os contraceptivos hormonais estão relativamente contraindicados: 5.2% apresentava doença reumática cardíaca; 2% hipertensão arterial, e; 2.6% diabetes *mellitus*. Não se evidenciaram alterações no metabolismo lipídico, nos fatores de coagulação ou a nível da pressão arterial, nem outra reação adversa. Logo, foi reportado como seguro em mulheres com patologias em que os contraceptivos hormonais estão contraindicados. O ormeloxifeno foi utilizado em todas as voluntárias durante 3 meses, 97% durante 6 meses, 93% por 9 meses e 85% das mulheres usaram durante um ano. A interrupção do método deveu-se principalmente, às irregularidades do ciclo menstrual, ocorrendo em 6 mulheres. As restantes causas foram a impossibilidade de seguimento em 1% e o desejo de concepção em 2%. Os efeitos sistêmicos do fármaco verificaram-se apenas em 0.5% das utilizadoras. Apesar de 45% das mulheres referirem irregularidades menstruais, e de ter sido o maior fator para a descontinuação do seu uso, a maioria das queixas reverteu em 6-9 meses com a continuação da toma. Ou seja, a frequência das queixas diminuiu com o tempo ao continuar a toma, apenas 12% permaneciam com queixas menstruais ao fim do primeiro ano de uso. Das irregularidades, ocorreu atraso do ciclo em 26%, hemorragia menstrual infrequente em 12%, amenorreia em 7% e hemorragia abundante em 0.6% dos casos. A frequência das alterações da menstruação foi diminuindo ao longo do

tempo, na sua maioria ocorrendo nos primeiros 3 meses de uso. A restante sintomatologia relatada, nomeadamente 2 casos de tonturas, 1 de cefaleias e 1 de vômitos, foi considerada como representativa da sua incidência normal na população. Estes resultados contrastam com as taxas mais elevadas observadas na contraceção hormonal (2.8% cefaleia, 1.2% náuseas, e sensibilidade mamária 8%). Nas 28 voluntárias avaliadas por ecografia, 4 apresentaram quistos foliculares e 4 quistos luteínicos, todos com dimensões inferiores a 2.5-3 cm. Não se verificou um significativo aumento patológico dos ovários.

Em 2016, Agrawal P. *et al* (44) efetuaram um estudo observacional durante 12 meses para avaliar as reações adversas no seu uso como contraceptivo. Foram examinadas mensalmente 25 mulheres saudáveis em idade fértil, que se encontravam a tomar ormeloxifeno. Mais uma vez, a irregularidade menstrual foi a reação mais reportada, presente em 10 mulheres (10%) após 6 meses de toma. Destas, 2 (8%) com ciclo inferior a 20 dias, em 4 (16%) superior a 45 dias e em outras 4 (16%) com o desenvolvimento de amenorreia com duração de aproximadamente 2 meses. Além das irregularidades do ciclo menstrual, apenas se manifestaram tonturas/vertigens em 8% dos casos e dor abdominal em 12%. Não se verificaram alterações bioquímicas significativas. Os resultados do estudo foram semelhantes aos do Nityanand S. *et al* (45), à exceção da incidência de irregularidade menstrual e de amenorreia (11.76% e 8%, respetivamente) que foram muito inferiores quando comparadas com as deste estudo (40% e 16%, respetivamente). Visto que não se relataram as reações adversas semelhantes às dos contraceptivos hormonais (náuseas, vômitos, ganho ponderal, alterações na pele, aumento da tensão arterial, cefaleia e alterações de humor), corroborou os resultados do ensaio de Chandra H. *et al* (43), onde foi provado que o ormeloxifeno não causava estes efeitos, além de que seria seguro e altamente eficaz. Tal como foi divulgado no estudo comparativo do CDRI (1985), que classificou o ormeloxifeno como superior aos contraceptivos hormonais. Assim, foi considerado como um método contraceptivo bastante seguro em termos de reações adversas, com a exceção das irregularidades menstruais (atraso dos ciclos e amenorreia) considerados o principal fator limitante para o seu uso contraceptivo. A dúvida da presença de uma gravidez, criada por estas irregularidades, tem um impacto psicológico na mulher que pode determinar a sua qualidade de vida. Assim, neste aspeto, os contraceptivos hormonais podem ser considerados como superiores.

No ensaio retrospectivo de Doke G. *et al* (37), a maioria das mulheres tinham idades compreendidas entre 20-30 anos, comparável aos estudos anteriores, no entanto, a maioria das mulheres neste estudo eram múltíparas, provavelmente devido a variação

regional. Tal como em estudos anteriores, as mulheres no pós-parto e pós-aborto foram as que mostraram uma maior taxa de aceitação, sendo este também o mais adequado já que não é hormonal, requer menor dose de intervalo e é seguro na amamentação. A taxa de descontinuação foi de 31.5%, bastante mais elevada que num estudo anterior, onde foi de 15% (18). A reação adversa mais frequente foi o atraso do ciclo menstrual em 15.06% das mulheres, em comparação com 8% dos anteriores estudos (9), tendo sido também a principal razão para a interrupção do método, no entanto outras razões foram a impossibilidade de deslocação para o seguimento, o desejo de nova gravidez ou adoção de um outro método alternativo. Amenorreia ocorreu em 6 (4.11%) no grupo pós-parto. Efeitos secundários sistémicos relatados foram cefaleias (2 casos) e vômitos (1 caso), tendo sido considerado comparável à incidência normal na população em geral.

O ensaio comparativo de Gupta M. et al (38), analisou regularmente 280 mulheres aleatoriamente distribuídas por dois grupos, conforme a utilização do ormeloxifeno ou do DIU, quando administrados no período pós-parto imediato (48 horas). Ambos os métodos foram avaliados em termos de segurança e taxas de continuação. Embora não ter sido estatisticamente significativo, aos 3 e 6 meses as mulheres apresentavam maior taxa de satisfação com o ormeloxifeno do que com o DIU, assim como a percentagem de mulheres que permaneceram com o seu uso. As principais reações adversas reportadas em ambos os métodos foram irregularidades do ciclo menstrual, em concordância com estudos prévios (18,44). Ao fim de 6 meses, no grupo com o DIU ocorreu hemorragia menstrual abundante em 10.71%, enquanto no ormeloxifeno reportou-se, principalmente hemorragia menstrual infrequente em 10%. Porém, não foram reportadas outras queixas como náuseas ou vômitos. No que diz respeito à satisfação das mulheres, ao fim de 6 meses revelou ser maior no grupo do ormeloxifeno devido à toma oral e às reduzidas reações adversas do que no grupo do DIU, embora não houvesse uma significância estatística (ormeloxifeno com 95.23% e DIU com 93.57%). As principais justificações reportadas para a insatisfação com o ormeloxifeno foram a falta de motivação em 3.57% e as queixas de irregularidades menstruais em 0.71%. Comparando com o DIU, em que as razões forma de dor abdominal, menstruação irregular e devido a expulsão vaginal do dispositivo. No 6º mês, a taxa de paragem de ambos os métodos foi comparável (DIU: 5.7%; ormeloxifeno: 5%). As conclusões do estudo foram limitadas pela reduzida amostra e pelo reduzido seguimento dos indivíduos.

Miuli I. et al (39), anteriormente referido, realizaram um ensaio prospetivo comparativo randomizado no qual entrevistaram 945 mulheres sobre a sua posterior

escolha do método contraceptivo após um aborto (espontâneo, cirúrgico ou medicamentoso). Das opções, 534 escolheram contraceptivos orais e 411 por outros métodos. Dessas 534 mulheres, 288 disponibilizaram-se a participar no estudo, das quais se selecionaram 240 através de determinados critérios de inclusão e exclusão. Posteriormente, foram divididas aleatoriamente por dois grupos de 120 mulheres cada, consoante a utilização de CHC ou de ormeloxifeno. O objetivo do estudo foi a comparação da eficácia, taxas de aceitação e de continuação dos métodos entre os dois grupos neste período pós-aborto. No grupo com CHC a reação adversa mais frequente foi distensão abdominal em 10 (8.84%), 16 (14.81%) e 4 (3.73%), aos 3, 6 e 12 meses de utilização, respetivamente. Outro efeito comum foi náuseas, ocorrendo em 8 (7.07%), 6 (5.55%) e 2 (1.8%) mulheres após 3, 6 e 12 meses de utilização, respetivamente. Ainda se relatou sensibilidade mamária em 5 (4.42%), 9 (8.33%) e 3 (2.80%) mulheres após 3, 6 e 12 meses de utilização, respetivamente. No grupo com o ormeloxifeno, o efeito secundário mais frequente foi o corrimento vaginal, ocorrendo em 4 (3.33%), 8 (6.89%) e 2 (1.75%) mulheres após 3, 6 e 12 meses de utilização, respetivamente. Em 1-5% das mulheres observaram-se outras reações, como distúrbios do humor, aumento ponderal e diminuição da libido, porém no fim do estudo verificou-se que tinham regressado à normalidade. Os resultados mostraram uma redução no número de ciclos com frequência normal ao longo do tempo do estudo: no grupo do ormeloxifeno com 95.83, 88.13 e 66.36% de ciclos regulares; e no CHC com 95, 96.49 e 93.33%, após 3, 6 e 12 meses de utilização do método, respetivamente.

No grupo do ormeloxifeno, relativamente aos ciclos com atraso menstrual entre 36-45 dias verificou-se em 13.63% e superior a 45 dias em 7.27%. Enquanto que na CHC, o atraso menstrual entre 35-45 dias foi aumentando ao longo do estudo, ocorrendo em 0.83, 0.87 e 5.55% das utilizadoras após 3, 6 e 12 meses de uso do método, respetivamente.

No grupo com a utilização do ormeloxifeno verificaram-se 4 casos de amenorreia, enquanto que a hemorragia menstrual abundante ocorreu na maioria das mulheres no grupo de CHC, 6.66% ao 3º mês de uso. Após um ano de utilização de método, a hemorragia menstrual tornou-se infrequente em 22.2% do grupo com ormeloxifeno, comparando com apenas 7.77% no grupo com CHC.

No grupo do ormeloxifeno, observaram-se mais irregularidades menstruais, no entanto menos efeitos secundários do que no do CHC. Os níveis de satisfação pelo método revelaram-se superiores com o ormeloxifeno (77.5%) em comparação com CHC (65%), sendo estatisticamente significativos. Apesar de a taxa de continuação ter sido superior

no grupo do ormeloxifeno, as taxas de ambos os métodos diminuíram ao longo do tempo. Nos CHC os efeitos secundários (9.16%) foram o principal motivo de interrupção, enquanto que com o ormeloxifeno foram as causas psicossociais (16.66%). De entre as utilizadoras do ormeloxifeno, 88.29% referiu satisfação e aceitou a sua continuação, enquanto na CHC em 68% das mulheres, revelando uma maior aceitação pelo ormeloxifeno. Além disso, verificou-se que em relação ao cumprimento da toma dos comprimidos o grupo do ormeloxifeno (63.33%) foi superior ao da CHC (46.66%).

Dois artigos (36,40) relataram o uso prolongado do ormeloxifeno sem o devido acompanhamento. No primeiro caso apresentado, 30 mg por semana foram tomados regularmente durante 7 anos. No segundo, ao longo de 2 anos, foi aplicada inicialmente uma dose de 60 mg, duas vezes por semana, nos primeiros 3 meses, seguida de 30 mg semanais.

Malhotra K. P. *et al* (36) relataram o caso de uma mulher de 35 anos, para 4, gesta 4, que recorreu aos serviços de saúde por HUA com duração de 20 dias. Como sintomatologia acompanhante referia ainda dismenorreia, formação de coágulos vaginais e fraqueza generalizada. Referia a presença de hemorragia menstrual abundante nos últimos 2 anos, com hemorragias a ocorrer em intervalos de 2-3 meses necessitando de recorrer a medicação para controlo hemorrágico em cada episódio. Foi administrada noretisterona (15 mg diariamente durante 7 a 10 dias) para controlo hemorrágico. Não apresentava antecedentes de hemorragia ou a toma de anticoagulantes orais. À observação encontrava-se extremamente pálida (FC 80 bpm e TA 110/68 mmHg) e palpava-se um útero correspondente a 14-16 semanas. Nas análises bioquímicas pedidas, as alterações relevantes foram a Hg de 5 g/dL, leucocitose ($20.7 \times 10^3/\text{mm}^3$) com neutrofilia e plaquetas de $510 \times 10^3/\text{mm}^3$. A ecografia transvaginal revelou um útero aumentado de espessura endometrial bem delimitada e uma cavidade endometrial deformada com uma coleção ecogénica mista. Na curetagem uterina observavam-se glândulas hiperplásicas com células atípicas que apresentavam vacuolização citoplasmática subnuclear. Optou-se pela realização de uma histerectomia total abdominal, os ovários por tamanho e aparência normais não foram removidos. À avaliação, o útero apresentava dimensões de $16 \times 15 \times 8$ cm, uma cavidade uterina bastante dilatada completamente obliterada pelo crescimento endometrial. O endométrio, com uma espessura máxima de 3.8 cm, encontrava-se bem delineado do miométrio. O canal endocervical possuía múltiplo crescimento polipóide nodular. Através da observação microscópica, observou-se que o endométrio tinha sido completamente substituído por extensa proliferação decidual com focos de glândulas endometriais atroficas residuais. As glândulas endometriais na junção endo-miometrial

apresentavam alongamento e ramificações. Secções do cérvix confirmaram o diagnóstico de hiperplasia microglandular com atipia focal. As glândulas testaram positivo para mucina. (marcada decidualização endometrial, com glândulas atroficas, alongadas e ramificadas, e com extensa e difusa hiperplasia microglandular com atipia do endocérvix foi observada em doente com a toma regular e a longo prazo do ormeloxifeno) Neste caso, a decidualização provavelmente resultou do efeito secretor da noretisterona, utilizada para controlo da hemorragia, num endométrio hiperplásico. Apesar dos níveis hormonais não se encontrarem disponíveis, os efeitos hormonais podem ser presumidos pelas mudanças histopatológicas observadas. A hiperplasia é indicativa do efeito estrogénico do ormeloxifeno, além da progesterona que provoca decidualização no endométrio preparado pelo estrogénio. A curetagem endometrial raramente foi avaliada nos ensaios clínicos do fármaco. No ensaio de Rajan R. et al. relataram-se 3 casos de decidualização e 1 de hiperplasia, num total de 32 observações. Estudos em animais apoiam este efeito estrogénico do ormeloxifeno. A hiperplasia microglandular geralmente é associada com o uso de contraceptivos orais, acreditando-se que o estrogénio, quer combinado com progesterona quer isolado, seja o responsável. As lesões desencadeadas apresentam-se desde focos microscópicos a pólipos até 1 cm de diâmetro.

O outro caso reportado, uma mulher de 18 anos referia um fluxo menstrual abundante desde há 10 dias. O ciclo menstrual em que se encontrava tinha sido precedido de 2 meses de amenorreia. Apresentava história de ciclos irregulares, com duração entre 20-45 dias, que evoluíram para menorragia, para a qual lhe foi receitado o ormeloxifeno. De alterações de relevância, apresentava-se pálida e nos exames de imagem observava-se um útero volumoso (13.5×9.2×7 cm) com desenvolvimento de massa de 8×4 cm na cavidade endometrial. Confirmou-se o diagnóstico de hiperplasia endometrial sem atipia.(16)

Os outros efeitos secundários relatados a partir dos estudos foram cefaleias (1% e 4% dos casos), tonturas/vertigens (1,3% e 12%), náuseas (0,7%), e tonturas com dor abdominal (8% aos 3 meses e 12% de utilizadores aos 6 meses).(16)

Além disso, três relatórios de casos fornecem detalhes sobre as mulheres com queixas de hemorragia menstrual prolongada e na avaliação laboratorial apresentam anemia grave (Hb: 4, 5 g/dL e 7 g/dL). Por último, um estudo observacional reportou anemia em 11% de utilizadoras. (16,36,40).

Os ensaios que realizaram uma avaliação ecográfica em mulheres que usavam ormeloxifeno relataram como principais efeitos secundários: (A) casos com um útero volumoso e cavidade endometrial deformada (17,36,40); (B) um estudo encontrou um alargamento dos ovários entre 18% dos utilizadores (18).

Num outro estudo, entre as 175 mulheres que foram acompanhadas durante 40 meses de uso de ormeloxifeno, 15% mostraram um aumento das dimensões dos ovários. O aumento foi unilateral, transitório, nunca persistiu e foi resolvido apesar da terapia com ormeloxifeno.(16) Os resultados preliminares do ensaio da Fase IV reportam quatro mulheres com quistos nos ovários de dimensões inferiores a 5 cm e duas mulheres com quistos de dimensões superiores a 5 cm.(9)

4.5. Como Contracetivo de Emergência

A eficácia do ormeloxifeno como pílula contraceptiva de emergência foi analisada em apenas um ensaio clínico randomizado (46). Foram estudadas 150 mulheres em idade fértil que recorreram aos serviços de saúde para contraceção de emergência após um máximo de 120 horas, desde uma única relação sexual desprotegida. O objetivo foi comparar a eficácia e os efeitos secundários de dois esquemas de administração do ormeloxifeno com uma única toma de 1.5mg de levonorgestrel. Apesar de outros métodos de emergência, optou-se pelo levonorgestrel por ser geralmente o método preferido devido à sua elevada eficácia com reduzidas reações adversas. A amostra de mulheres foi aleatoriamente dividida em três grupos, 50 em cada grupo: no Grupo I foi administrada uma dose de 1.5 mg de levonorgestrel; o Grupo II recebeu uma única dose de 60 mg de ormeloxifeno; e o Grupo III aplicou-se um esquema com um comprimido de 30 mg, duas vezes ao dia, em intervalos de 12 horas.

Das mulheres do grupo I, 4% reportou gravidez, 2.1% no grupo II e 6.1% no III, todas classificadas como falha de método. Logo, estimou-se uma eficácia em 96%, 98% e 94%, respetivamente.(46)

Os efeitos adversos foram relatados em todos os grupos, que incluíram atraso menstrual superior a 7 dias (6%, 6.2% e 2%), cefaleia (8%, 10.6% e 14.3%), dor abdominal (2%, 6.3% e 8.2%) e ainda náuseas (14%, 4.3% e 4%), respetivamente. Ainda a acrescentar que 10% do Grupo I referiu sentir tonturas. Em todos os grupos, a menstruação ocorreu num intervalo de mais ou menos 2 dias da data prevista em mais de 90% das mulheres.(46)

O ensaio concluiu que, quer em termos de eficácia quer em relação à segurança, uma única dose de 60 mg de ormeloxifeno (grupo II) é comparável ao regime de levonorgestrel como método contraceptivo de emergência. Apesar do ormeloxifeno, especialmente no grupo de dose única, se demonstrar o mais eficaz com efeitos secundários mínimos, os resultados não se podem considerar significativos, devido ao limitado tamanho da amostra. Assim, estudos adicionais são necessários com maior amostragem, como para comparação com outras opções disponíveis para contraceção de emergência.(46)

Capítulo 5. Considerações Finais

5.1. Discussão

O presente trabalho fornece uma revisão da literatura atualmente disponível sobre o ormeloxifeno enquanto contraceptivo oral não-hormonal. A informação foi ainda complementada através da consulta de artigos de revisão, de referências bibliográficas dos artigos incluídos e de outros documentos considerados relevantes na área. Com o intuito de se obter maior validade e grau de evidência científica, os referidos estudos foram limitados a seres humanos.

A análise dos resultados obtidos foi realizada segundo alguns parâmetros essenciais na avaliação farmacológica: mecanismo de ação; eficácia, farmacocinética; efeitos secundários; e enquanto contraceptivo de emergência.

O mecanismo de ação do ormeloxifeno foi analisado em quatro dos estudos incluídos. (15,19,47,48) Revelam que o ormeloxifeno, enquanto contraceptivo, atua através da inibição dos recetores de estrogénio ao nível do útero e ovários. O efeito contraceptivo resulta da combinação de uma resposta endometrial desorganizada, associada ao desfasamento entre as fases de desenvolvimento do zigoto e de maturação endometrial, impedindo que ocorra a implantação. Sendo um contraceptivo não-hormonal, nas doses recomendadas aparentemente, não interfere com o eixo hipotálamo-hipófise-ovários, nomeadamente na ovulação.

Os estudos em mulheres saudáveis que realizaram uma avaliação farmacocinética do ormeloxifeno, em doses de 30 mg ou de 60 mg, referem que este possui uma meia-vida de aproximadamente 7 dias (cerca de 168 horas), sendo que o pico de concentração geralmente ocorre após 3-8 horas da toma. Concluíram ainda que a absorção e eliminação são de moderadas a lentas, com possível efeito de primeira passagem pela variabilidade interindividual observada, que é amplamente distribuído pelos tecidos (pelos altos V_d) e que a concentração no estado de equilíbrio, com doses de 30 mg por semana, é atingida, na grande maioria dos casos (95%), na administração da 5ª dose. Um dos ensaios avaliou diversos esquemas de dosagem, tendo também em conta o conhecimento atual acerca da farmacocinética de um fármaco com longa meia-vida, reporta que o esquema que revelou melhores resultados foi aquele com uma única dose de ataque inicial de 60 mg (só na primeira semana), passando depois aos 30 mg por semana. Os estudos com múltiplas doses, não se encontravam disponibilizados na íntegra, no entanto referem não haver acumulação do fármaco. Dois estudos avaliaram a ligação às proteínas do plasma, e concluíram que o ormeloxifeno provavelmente se

liga à albumina, não interferindo com nas ligações às proteínas de ligação específicas das hormonas esteroides (SHBG e CBG), com uma K_d de 13.19×10^{-6} M. [51] [26] Por último, um único estudo analisou a distribuição ao nível do endométrio, revelando que neste tecido é rapidamente absorvido e distribuído, e que em qualquer altura, a concentração no útero será 1.93 vezes superior à correspondente concentração no soro.

A farmacocinética das mulheres em aleitamento materno revelou ser semelhante à das mulheres saudáveis que não se encontravam em amamentação, assim não é necessário um ajuste da dose. Além disso, a dose do fármaco que é ingerida pelas crianças através do leite materno, sendo inferior a 10% da dose materna, provavelmente não causa qualquer consequência fisiológica.

Segundo as *guidelines* nacionais indianas [105], com o uso adequado, a taxa de insucesso com o uso correto de ormeloxifeno é de 1-2% (PI de 1.83%), não estando documentada a taxa no uso corrente. Alguns estudos relatam a eficácia do ormeloxifeno como uma pílula contraceptiva semanal. Desses, o PI reportado variou entre 0.83 e 4.2 em ensaios clínicos. Nos estudos observacionais a eficácia foi de 93% a 100%. Num dos estudos mais recentes, o único que compara o uso do ormeloxifeno com os CHC, refere que as taxas de satisfação foram superiores no grupo com ormeloxifeno, apesar de ambos os métodos mostrarem taxas de continuação em declínio ao longo do tempo de utilização. No entanto, ambos os métodos foram comparáveis, tendo-se obtido um PI de 0.83 no grupo do ormeloxifeno. No outro estudo comparativo, compara-se a utilização do DIU de Cobre à do ormeloxifeno, concluindo que o ormeloxifeno mostrou ser mais seguro, menos efeitos secundários associados, assim como taxas de satisfação e de continuação superiores às do grupo com DIU.

Concluindo, em termos de eficácia como contraceptivo semanal, mostra ser inferior à relatada nas diretrizes. [105]

Como contraceptivo de emergência, existe apenas um ensaio entre 150 mulheres. Este refere que, quando administrados 60 mg nas 120 horas após uma relação sexual desprotegida, a eficácia foi de 98%.

Uma grande variedade de estudos relata os efeitos secundários associados ao uso contraceptivo do ormeloxifeno. As irregularidades do ciclo menstrual mostraram ter a maior prevalência, na maioria com ciclos de duração superior a 45 dias, mas também ciclos de duração inferior a 20 dias, e ainda a hemorragia prolongada. Verificou-se alguma disparidade nos efeitos adversos relatados nos vários estudos, com uma enorme variedade de efeitos relatados, nomeadamente existem alguns relatos de reações adversas geralmente associadas aos CHC. Além disso, a maior parte dos estudos possui

um pequeno tamanho da amostra e curtos períodos de duração, limitando conclusões significativas a retirar. Os detalhes dos ensaios de fase IV não se encontravam disponibilizados. Na avaliação ecográfica verificam-se alguns casos de aumento do volume dos ovários, geralmente devido ao desenvolvimento de quistos foliculares ou luteínicos. Existem ainda, 3 estudos de caso, em mulheres sob terapêutica a longo-prazo (desde 12 meses a 10 anos) sem o adequado seguimento. Estas apresentavam anemia grave, devido a hemorragia prolongada (desde 10-20 dias), e um útero muito aumentado e deformado.

As diretrizes nacionais indianas [105] relatam apenas o atraso menstrual entre 8% das mulheres com a toma de ormeloxifeno, não mencionando quaisquer outros efeitos secundários.

5.2. Conclusões e Perspetivas Futuras

Esta análise fornece uma revisão abrangente da literatura atualmente disponível acerca do uso como um método contraceptivo. A revisão demonstra que, apesar das provas sobre a eficácia do ormeloxifeno, é necessário haver mais investigação. Os estudos ou não se encontram disponíveis ou possuem diversas limitações, impedindo que se retirem conclusões significativas, nomeadamente amostras pequenas e curtos períodos de seguimento. Além disso, é ainda necessário clarificar o mecanismo de ação e esclarecer o padrão de efeitos secundários a que se encontra associado. Como método contraceptivo de emergência, dado que apenas um estudo se encontrou disponibilizado, a informação é demasiado escassa para que se chegue a qualquer conclusão.

Neste sentido, para além de serem precisos mais estudos, é necessário que se realizem estudos robustos, com maior tamanho das amostras e com aumento dos tempos de seguimento, e ainda mais estudos comparativos a restantes métodos contraceptivos (apenas comparado em dois ensaios ao DIU de cobre e aos CHC), especialmente ao nível da eficácia e das reações adversas. Por último, seria relevante a diversificação da amostra, dado que o único alvo dos estudos foram mulheres indianas.

O ormeloxifeno é comercializado, licenciado e ainda subsidiado na Índia, o segundo país com a maior população a nível mundial. No entanto, dada toda a incerteza e diversidade dos efeitos adversos e o grande intervalo entre os resultados ao nível da eficácia contraceptiva demonstra a falta de evidência para que seja possível a retirada de conclusões significativas, e por isso qualquer tipo de recomendação como contraceptivo eficaz e seguro.

Capítulo 6. Referências Bibliográficas

1. Varela MG. Contraceção. *Man Ginecol.* 2009;257–76.
2. Fincher RA. International conference on population and development. Vol. 24, *Environmental Policy and Law.* 1994.
3. Neuser N, Mohammed S, Czarnecki R, Regner E, Fitzgerald F, Biedroń R, et al. MISSION REPORT following the Mission to Nairobi, Kenya, 12–14 November 2019. Nairobi, UE: Committee on Development Committee on Women’s Rights and Gender Equality; 2019 p. 5.
4. Sociedades de Ginecologia (SPG) e Medicina da Reprodução (SPMR). Consenso sobre Contraceção 2020. Portugal: Sociedade Portuguesa da Contraceção; 2020.
5. (SPMR) S de G (SPG) e M da R. Consenso sobre Contraceção 2020. Portugal: Sociedade Portuguesa da Contraceção; 2020.
6. INN and Classification of Medical Products (INN). INN Recommended List 34, WHO Drug Information Vol 8, No 3 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1994. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/inn-rl-34>
7. CSIR. CSIR Annual Report [Internet]. 2016. Available from: <http://www.cdri.res.in>
8. Kamboj VP, Ray S, Anand N. Centchroman: A safe reversible postcoital contraceptive with curative and prophylactic activity in many disorders. *Front Biosci - Elit.* 2018;10(1):1–14.
9. Singh MM. Centchroman, a selective estrogen receptor modulator, as a contraceptive and for the management of hormone-related clinical disorders. *Med Res Rev.* 2001;21(4):302–47.
10. Agarwal K, Dewan R. CHHAYA: Unique need-oriented birth control pills. 2020;10(1):2018–20.
11. Family Planning Division, Ministry of Health and Family Welfare Government of India. Reference Manual for Oral Contraceptive Pills [Internet]. New Delhi: Ministry of Health and Family welfare, Government of India; 2016. Available from: <http://nrhm.gov.in/guidelines/nrhm-guidelines.html>
12. Egziabher TBG, Edwards S. Contraceptive Updates Reference Manual for Doctors. Vol. 53, Africa’s potential for the ecological intensification of agriculture. 2013.
13. Population Foundation of India. Spacing Methods of Family Planning [Internet]

- [Internet]. p. 20. Available from: https://populationfoundation.in/wp-content/uploads/2020/04/Fileattached-1492415902-Family_Planning_methods_Eng.pdf
14. Roy S, Kumari GL, Madoiya K, Prakash V, Ray S. Induction of ovulation in the human with centchroman: a preliminary report. *Fertil Steril*. 1976 Sep 1;27(9):1108–10.
 15. Vaidya R, Joshi U, Meherji P, Rege N, Betrabet S, Joshi L, et al. Activity profile of centchroman in healthy female volunteers. *Indian J Exp Biol*. 1977;15(12):1173–6.
 16. Kabra R, Allagh KP, Ali M, Jayathilaka CA, Mwinga K, Kiarie J. Scoping review to map evidence on mechanism of action, pharmacokinetics, effectiveness and side effects of centchroman as a contraceptive pill. *BMJ Open*. 2019;9(10):1–13.
 17. Tandon D. Effect of Centchroman on Biochemical profile, ovulation and ovarian size. Bundelkhand University; 1992.
 18. Nair HS, Jayasimhan P. A Prospective Study of Centchroman Users With Special Reference To Its Contraceptive Benefit. *J Evid Based Med Healthc*. 2016;3(98):5374–80.
 19. Makker A, Tandon I, Goel MM, Singh MMM, Singh MMM. Effect of ormeloxifene, a selective estrogen receptor modulator, on biomarkers of endometrial receptivity and pinopode development and its relation to fertility and infertility in Indian subjects. *Fertil Steril*. 2009 Jun;91(6):2298–307.
 20. Lal J. Clinical pharmacokinetics and interaction of centchroman - A mini review. *Contraception* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2021 Jun 11];81(4):275–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2009.11.007>
 21. Srivastava AK, Agnihotri A, Kamboj VP. Binding of centchroman-a nonsteroidal antifertility agent to human plasma proteins. *Experientia*. 1984;40(5):465–6.
 22. Gupta RC, Paliwal JK, Nityanand S, Asthana OP, Lal J. Centchroman: A new non-steroidal oral contraceptive in human milk. *Contraception*. 1995;52(5):301–5.
 23. Khurana M, Paliwal JK, Kamboj VP, Gupta RC. Binding of centchroman with human serum as determined by charcoal adsorption method. *Int J Pharm*. 1999;192(2):109–14.
 24. Gupta RC, Nityanand S, Asthana OPOP, Lal J. Pharmacokinetics of centchroman in nursing women and passage into breast milk. *Clin Drug Investig*. 1996;11(5):305–9.
 25. Paliwal J, Grover P, Asthana O, Nityanand S, Gupta R. Excretion of centchroman in breast milk [letter]. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38(5):485–6.

26. Lal J, Nityanand S, Asthana OP, Gupta RC. Multiple dose pharmacokinetics of centchroman in female volunteers. *Indian J Pharmacol.* 1998;(30):120.
27. Paliwal JK, Gupta RC, Grover PK, Asthana OP, Srivastava JS, Nitya Nand S. High Performance Liquid Chromatographic (HPLC) Determination of Centchroman in Human Serum and Application to Single-Dose Pharmacokinetics. *Pharm Res An Off J Am Assoc Pharm Sci* [Internet]. 1989;6(12):1048–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2622859/>
28. Lal J, Asthana OPOP, Nityanand S, Gupta RCRC. Pharmacokinetics of centchroman in healthy female subjects after oral administration. *Contraception.* 1995;52(5):297–300.
29. Lal J, Nityanand S, Asthana OP, Gupta RC. Comparative bioavailability of two commercial centchroman tablets in healthy female subjects. *Indian J Pharmacol.* 1996;28(1):32–4.
30. Lal J, Nityanand S, Asthana OPOP, Nagaraja NVN V., Gupta RCRC. Optimization of contraceptive dosage regimen of Centchroman. *Contraception.* 2001;63(1):47–51.
31. Khurana M, Lal J, Kamboj M, Nityanand S, Kamboj VP, Gupta RC. Uptake of centchroman by the human uterus. *Clin Drug Investig.* 2002;22(10):715–8.
32. Department of Reproductive Health and Research. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
33. Speroff L, Darney PD. *A Clinical Guide For Contraception.* 5th ed. Vol. 5, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia: WOLTERS KLUWER; 2011.
34. Ministry of Health and Family Welfare. *Contraceptive Updates Reference Manual for Doctors.* New Delhi: Government of India, United Nations Population Fund; 2005.
35. Yadavmd VK, Sharma P, Sharma R, Yadav J. Centchroman a better alternative for Hormonal oral contraceptive pills. *Int J Pharma Bio Sci.* 2011;2(1):587–92.
36. Malhotra KP, Sherpa M, Bhatia A. Centchroman: Is unsupervised long-term use warranted? Case report. Vol. 16, *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care.* 2011. p. 403–6.
37. Doke G, Kamda J. A study of Centchroman users with special reference to its contraceptive benefit. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol.* 2019;8(11):4204.
38. Gupta M, Bansiwala R, Anand HP. Comparison of centchroman and PPIUCD in terms of efficacy, safety and continuation rate in immediate postpartum period. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol.* 2020;10(1):203.

39. Miuli I, Dewan R, Agarwal K. A study to compare acceptability, safety and continuation rates of combined hormonal pill and centchroman as post abortion contraceptives. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol.* 2020;9(8):3350.
40. Dr. Adusumilli Padmaja DAP. Rare Case Of Endometrial Hyperplasia Following Unsupervised Prolonged Use Of Ormiloxifene. *IOSR J Dent Med Sci.* 2013;5(4):55-7.
41. Chadha M. Effect of centchroman on ovulation and ovarian size [Internet]. 1991. p. 94p. Available from: <http://hdl.handle.net/10603/15355>
42. Vaidya AB, Vaidya RA. Initial human trials with an investigational new drug (phase I and 2): planning an management. *J Postgrad Med.* 1981;27(4):197-213.
43. Kamboj VP, Setty BS, Chandra H, Roy SK, Kar AB. Biological profile of centchroman: A new post-coital contraceptive. *Indian J Exp Biol [Internet].* 1977 Dec;15(12):1144-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/96021>
44. Agrawal P, Kushwa V, Kishore MB. Evaluation of safety profile of Centchroman for contraceptive purpose. *Natl J Med Allied Sci.* 2016;5(2):41-4.
45. Nityanand S, Chandrawati, Singh L, Srivastava J, YR. KIPCVPf editors. H antagonists for fertility regulation. *Clinical evaluation of Centchroman: a new oral contraceptive.* Indian Soc Stud Fertt; India; Bombay. 1998;p 223-230.
46. Mittal S, Sehgal R, Jindal VII, Sikka P, Kandpal S, Maiti L, et al. Single dose levonorgestrel and two regimens of centchroman for emergency contraception. *J Turkish Ger Gynecol Assoc.* 2008;9(3):132-7.
47. Roy S, Kumari GL, Madoiya K, Prakash V, Ray S. Induction of ovulation in the human with centchroman: a preliminary report. *Fertil Steril.* 1976;27(9):1108-10.
48. Tandon D. Effect of Centchroman on Biochemical profile, ovulation and ovarian size. 1992.

Apêndices

Apêndice I

Ref.	Tipo Estudo	Ano/obra	Esquema terapêutico	Descontinuação do método (nº casos)	HUA	Nauséas / Vômitos	Cefaléias	Lombalgia	Tonturas/Vertigens	Dor Abdominal	Febre	Anemia	Mastodinia	Distensão Abdominal											
39	Ensaio Fase I	23	Doses 5-320mg, em toma única	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-											
															28	60 ou 120mg durante 30 dias	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Do 49	Fase II	579	10 - 120 mg por semana	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
		94	30 mg por semana	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
		295	30 mg por semana	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
33	Ensaio Clínico Fase III (Até junho 1984)	467	30mg por semana	25 ^a + 4 ^b + 22 ^c	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-											
32	Ensaio Fase III (Até Nov. 1986)	648	30mg por semana	47 ^a + 27 ^b + 44 ^c	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-											
															100	30mg por semana	0	+	-	-	-	-	-	-	-
23	Extensão (Abril 1987-Nov. 1988)	377	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	17 ^a + 12 ^c	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
17	Ensaio Clínico	Grupo A: 6	120mg por semana durante 2 meses	0	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
															Grupo B: 4	60mg por semana durante 2 meses	0	+	-	-	-	-	-	-	-
89		17	12 meses: 30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	0	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
37		27	18: durante 1-6m	0	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-											
			6: durante 7-12m												14.8%	3.7%	3.7%	11%							
			3: duração >12m																						
22	Descriptive Study	153	3 meses: 10.0%	15%	45%	+	+	-	+	-	-	-	-	-											
			6 meses: 9.7%												0.7%	0.7%	0.7%								
			9 meses: 9.3%																						
			12 meses: 8.5%																						
117		25	12 meses: 30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	40%	+	-	-	+	8% aos 3 meses	-	-	-	-	-											
										12% aos 6 meses	-	-	-	-											
93	RCT	Grupo 1: 49	Dose única 60mg		+	+	+	-	-	+	-	-	+	-											
															Grupo 2: 47	2 doses de 30mg com intervalo de 12h	+	4.3%	10.6%	6.3%	-	+			
76	Estudo Séries de Casos	146	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	45	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-											
															31.5%	0.06%	1.33%	4%	14.3%	8.2%	2%				

91		140 (em 280)	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	0,71% por HUA 3,57% por falta de motivação	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
72	RCT	120 (em 240)	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	5 ⁺ + 21 ⁺ + 5 ⁺	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
68		1	30mg/semama, durante 7 anos	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
111	Estudo de Caso	1	24 meses: 60mg, 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42		1	30mg durante 10 anos	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
104														
			Sem efeitos colaterais, comumente associados aos CHC, como náuseas, vômitos, ganho de peso e tonturas.											
105														
			Atraso na menstruação (intervalo de hemorragia > 45 dias) foi o único efeito adverso relatado. Certos efeitos não contraceptivos também são reconhecidos.											
			Causa atraso menstrual em algumas mulheres (em cerca de 8% e geralmente nos primeiros 3 meses). Tende a regular com a habituação ao fármaco. Em algumas mulheres, pode ocorrer uma redução do fluxo com o tempo.											
			O ciclo menstrual pode ser prolongado em algumas mulheres. Torna a hemorragia menstrual mais leve e com aumento dos intervalos (útil na anemia). Caso ocorra a menorreia > 15 dias, descartar gravidez.											
			Seguro. Como pode ocorrer a formação de quistos dos ovários, recomenda-se avaliação pélvica completa para exclusão de quistos pré-exixíveis.											
			Por ser não hormonal, não causa náuseas, tonturas, aumento ponderal e outros efeitos colaterais associados às pílulas contraceptivas.											
			Não causa alterações ao nível da coagulação sanguínea, função hepática e perfil lipídico. Portanto, sem associação ao aumento do colesterol ou ao aumento do risco pró-trombótico.											
103	Annual Report													
			Não é tóxico.											
			Uma vez que não interrompe a ovulação, a reversibilidade do método contraceptivo é mais rápida quando interrompido. Risco de infertilidade mínimo.											
			Atraso menstrual em algumas mulheres (em menos de 10% e geralmente nos primeiros 3 meses). Regularização dos ciclos com a habituação ao fármaco.											
			Pode haver HUA nos primeiros 3 meses com aumento da sensibilidade mamária, retenção de água e alguma quantidade de acne.											
			Pode ocorrer redução do fluxo menstrual em algumas mulheres.											

Apêndice II

Hemorragia Uterina Anormal												
Ref.	Tipo Estudo	Amostra	Esquema terapêutico	Frequência			Fluxo			Regularidade		
				≤ 20 dias	≥ 45 dias	Amenorreia	Reduzido (1 ou 2 dias)	Abundante	> 7 dias	> 15 dias	> 30 dias	
39	Ensaio Fase I	28	60mg	+	-	-	+	-	-	+	-	
				10%	-	-	10%	-	-	10%	-	
				+	-	-	+	-	-	+	-	
			120mg	12.5%	-	-	12.5%	-	-	12.5%	-	
			Placebo									
17	Ensaio Clínico	Grupo A: 6	120mg/semana durante 2 meses	-	-	-	-	-	-	+	-	
		Grupo B: 4	60mg/semana durante 2 meses	-	-	-	-	-	-	50%	-	
Do 49	Fase II	103	60 mg como contraceptivo de emergência	-	12.8	-	-	-	-	-	-	
		579	10 - 120 mg por semana	-	5-15	-	-	-	-	-	-	
		94		-	13.2	-	-	-	-	-	-	
		295	30 mg por semana	-	8.7	-	-	-	-	-	-	
33	Ensaio Clínico Fase III Até junho 1984	467	30mg/semana	+	+	-	-	-	-	-	-	
				4.56%	10%	-	-	-	-	-	-	
32	Ensaio Clínico Fase III Extensão Abril 1987-Nov. 1988	648	30mg/semana	+	+	-	-	-	-	-	-	
				4.21%	8.84%	-	-	-	-	-	-	
		100	30mg/semana	+	+	-	-	-	-	-	-	
				4%	10%	-	-	-	-	-		
23	Fase III - Novo Esquema de Dosagem	377	30mg, 2x/ semana durante 3 meses, depois 30mg/ semana	+	+	-	-	-	-	-	-	
				2.7%	3.7%	-	-	-	-	-	-	

89			17	12 meses: 30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	-	+	-	+	+	+	-	-	-
22			153	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	-	+	+	+	+	+	+	+	-
37			27	30mg 2x/semana por 3 meses, depois 30/semana	-	+	+	+	+	+	+	+	-
117			25	12 meses: 30 mg, 2x/semana primeiros 3 meses, seguido de 30mg/semana	8%	+	+	+	+	+	+	+	-
76			146	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	Irregular 10.95%	+	+	+	+	+	+	+	+
													15.06%
91			140 (em 280)	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	-	+	-	-	-	+	+	+	-
72			120 (em 240)	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	-	+	+	+	+	+	+	+	-
93			Grupo 1: 49	Dose única 60mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Grupo 2: 47	2 doses de 30mg com intervalo de 12 horas	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68			1	30mg/semana, durante 7 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-
111			1	60mg, 2x/semana por 3 meses, seguido de 30mg/semana por mais 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42			1	30mg durante 10 anos, irregular e sem seguimento	-	-	-	-	-	-	-	-	-

4 mulheres com irregularidades menstruais: 14,8%

Apêndice III

Ref.	Tipo Estudo	Nº Mulheres avaliadas por Ecografia	Esquema terapêutico	Duração da toma de Ormeloxifeno	Achados Ecográficos
23	Ensaio Clínico	64 (de 377)	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	12-30 meses	2 casos de ovários de dimensões aumentadas; com desenvolvimento aos 6 e 12 meses de toma. Em ambos, esse aumento foi devido a foliculos maduros que não "saíram" do ovário; Em avaliações subsequentes, aos 12 e 20 meses, os ovários encontravam-se normalizados.
29		175	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	Até 40 meses	15% das mulheres apresentaram aumento das dimensões dos ovários; Esse era unilateral e temporário.
89	Descriptive Study	17	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	12 meses	Sem aumento significativo das dimensões dos ovários durante a toma de ormeloxifeno.
22		28 (de 153)	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	3-12 meses	20 mulheres- ovários sem alterações 4 (14.2%) com quistos foliculares 4 (14.2%) com quistos corpus luteal Nenhum quisto apresentava dimensões superiores a 2.5-3 cm.
68	Estudo de Caso	1	30mg/semana	7 anos	Útero aumentado com espessura endometrial bem delimitada e coleção ecogénica mista numa cavidade uterina deformada.
111		1	60mg, 2x/semana por 3 meses, seguido de 30mg/semana (sem seguimento)	2 anos	Útero volumoso com área hiperecogénica de 8x4cm, com canais AV aumentados no seu interior; Separação do endométrio não era perceptível
42		1	30mg/semana (irregular, sem seguimento)	10 anos	Coleção ecogénica mista numa cavidade endometrial deformada de um útero volumoso (101x84 mm) Ovários sem alterações
91	RCT	140 (em 280)	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	6 semanas-6 meses	Sem alterações
72		120 (em 240)	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	Entre 3 e 12 meses	1 caso de quistos no ovário (4.5cm) após 6 meses de toma No seguimento após 6 semanas, o quisto apresentava dimensões normais

Apêndice IV

Referência	Tipo de Estudo	Esquema de Dosagem	Amostra	Duração Cumulativa do uso (Meses) / Duração do Estudo (Meses)	Nº Mulheres com Gravidez Não Planeada	Falha Método	Falha Uso	Eficácia	Pearl Index
Do 49	Fase II	60 mg como contraceptivo de emergência	103	650	3	1	2	-	-
		10 - 120 mg por semana	579	3891	-	-	-		
		30 mg por semana	94	482	1	-	-		
			295 (com 94 anteriores)	2102	6	-	-		
[33]	Ensaio Clínico Fase III	30 mg por semana	467	5908	63	19 (4.1%)	44 (9.4%)	95.9%	4.2
[32]		30 mg por semana	648 (com 467 anteriores)	9346	93	27 (4.2%)	66 (10.2%)	95.8%	3.7
	Ensaio Clínico Fase III - Extensão	30 mg por semana	100	997	-	-	-	-	1.2
	Ensaio Clínico Re-Extensão Fase III	30 mg por semana	36 (dos 100 anteriores)	1286	0	0	0	-	-
	Ensaio Clínico Fase III - Novo Prolongament	30 mg por semana	125	1199	2	-	-	-	-
[23]	Fase III - Novo Esquema de Dosagem	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	377	3932	30	6 (1.6%)	24 (6.7%)	98.4%	1.83
rajan			170	-	-	2	3	-	-
rajpal			50	-	-	0	0	-	-
ghosh b			100	998	-	1	2	-	-
Nityanand	Ensaio Clínico Fase III	Dose de ataque com 60 mg, seguido de 30 mg semanalmente	240	3570	6	6	-	97.5%	1.34
rajan	Esquemas de Dosagem Modificados	30 mg bissemanalmente	198	-	7	-	-	-	-
rajan		30 mg 3 vezes por semana durante 1 mês, seguido de 30 mg bissemanais	260	-	2	0	2	100%	-
[34]	Ensaio Clínico Fase IV	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	755 (de 934 no início)	-	20	20 (2.6%)	-	97.4%	-
[35]									
89	Descriptive Study	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	17	12	0	0	0	100%	0
22			153	12	11	7 (4.6%)	4 (2.6%)	95.4%	2
[37]			27	8			Ineficaz em 2 (7%)	93%	-
76	Estudo Séries de Casos	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	146	12	3	-	-	-	2.05
91	RCT	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	140 (em 280)	6	0	0	0	100%	-
72		30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	120 (em 240)	18	2	1	1	99.2%	0.83
105	National Guidelines	Uso Correto: 1-2 mulheres com gravidez não planeada por 100 mulheres. Sem dados disponíveis da taxa de falha no uso corrente.							
104		Ensaio da fase III sugerem um Pearl Index of 2.84 com um esquema de 30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente. Eficácia relevante quando comparada à dos CHC no uso corrente.							
103	Annual Report	Taxa de falha inferior a 2%.							

Apêndice V

Referência	Amostra	Dose (mg)	Tem po desde a toma:	Resultados							
				C _{máx} (ng/mL)	T _{máx} (h)	C _{mín} (µg/mL)	Vd (L)	Cl (L/h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg . h/L)	
29	11	30 toma única	Até 672h	30.45-78.41 (55.53 ± 15.45)	3-8 (5.18 ± 1.78)	-	828-2245 (1328 ± 458)	5.17-7.46 (6.35 ± 1.78)	80-227 (165 ± 49)	2965-7633 (5199 ± 1388)	
30	6	Dose de ataque com 60 mg, seguido de 30 mg semanalmente	5s (1 ^a +4)	125 ± 22 - 74.7 ± 15.2	Dia 1 Dia 7 Dia 28	- 14.3±4.8 13.2±8.5	852 ± 140	5.7 ± 2.5	125 ± 69	3828 ± 1438	
108	2	Toma única 60 (2 x 30)	Até 24 dias (504h)	121 129	4	-	1909 1077	7.58 4.44	174.56 168.2	7910 13500	
15	3	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	Após 1 toma de 30mg	54.98 ± 14.19	6.67±1.15	Às 336h: 25.2 ± 12.4 Dia 80: 24.2±4.8ng/mL	-	-	-	-	
51	3	30 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, seguido de 30 mg semanalmente	-	62.4 ± 12.0	6.0	-	-	-	94 ± 24	2453 ± 922	
21	6	30 toma única	até 672h	67.55 ± 6.84 69.44 ± 9.38	5.33 ± 0.84 4.33 ± 0.67	-	1114 ± 130 1110 ± 128	5.80 ± 0.98 6.08 ± 1.24	145 ± 20 141 ± 20	5745 ± 756 5857 ± 996	
tetraciclina	11	30mg + 250mg tetraciclina durante 3 dias	até 504h	75.2 ± 20	2.9 ± 1.2	-	-	4.8 ± 2.5	153 ± 53	5834 ± 1534	
Distribuição no tecido do útero											
Referência	Amostra	Dose (mg)	Concentração no tecido (Cr) ng/g	Concentração no soro (Cs) µg/L	Ratio T/S						
	17	30 mg, entre 4 e 6 horas antes da histerectomia	93 - 223 152 ± 39	40-77 55 ± 13	2.0 - 4.1 2.8 ± 0.6						

Apêndice VI

Farmacocinética no Aleitamento Materno											
Referencia	Amostra	Fluido	C _{máx} (ng/mL)	T _{máx} (h)	AUC _{0-∞} (μg · h/L)	Vd (L)	Cl (L/h)	T _{1/2} (h)	Razão C.Leite/C.soro	Dose Ingerida pela criança (ng/kg/semana)	% da Dose Materna
Estudos com dose única de 30mg											
[92]	3	Soro	0.064 0.073 0.059	4	-	-	-	-	2.4 1.2 2.4	0.012 0.006 0.012	3.1 1.6 2.8
		Leite	0.155 0.09 0.153								
[18]	8	Soro	63.6 ± 23.6	6	-	-	-	-	1.4 ± 0.9	80.9 ± 27.2	6.1 ± 2.3
		Leite	78.7 ± 28.4								
[19]	4	Soro	60.74 ± 12.16	6	5519 ± 1066	1240 ± 24	5.65 ± 1.1	160 ± 52.72	0.86 ± 0.63	50.46 ± 19.87	7.43 ± 3.18
		Leite	70.72 ± 27.52								
Estudos com doses repetidas (30mg 2 vezes por semana, seguido de 30mg semanalmente)											
[18]	5	Soro	112.5 ± 2.2	6	-	-	-	-	0.7 ± 0.5	80.3 ± 59.4	5.7 ± 4.0
		Leite	81.1 ± 49.4								
? (Cent kinetics and disposition into breast milk)	2	Soro	73.67 49.89	-	-	1314 652	6.70 5.87	136 77	1.05 1.35	58.51 65.83	3.92 4.79
		Leite	105.50 48.66								

Anexos

Anexo I. Contraceptivos disponíveis no âmbito do SNS

CONTRACEÇÃO HORMONAL¹

CONTRACEÇÃO ORAL					
	Etinilestradiol (EE)				Sem estrogênios
Progestativo	35 mcg	30 mcg	20 mcg	15 mcg	
Levonorgestrel		x	x		
Gestodeno		x	x		
Desogestrel		x	x		x
Ac. ciproterona	x				
Contraceção vaginal					
Desogestrel				x	
Contraceção de emergência					
Levonorgestrel					x
LARCs					
Implante Etonogestrel					x
Injetável Acetato de medroxiprogesterona					x
SIU-Levonorgestrel 52 mg de levonorgestrel 19,5 mg de levonorgestrel 13,5 mg de levonorgestrel					x

CONTRACEÇÃO NÃO HORMONAL¹

DIU cobre (T 380 e U 375)
Preservativos masculinos

NÃO ESTÃO DISPONÍVEIS NO ÂMBITO DO SNS

Contraceptivos combinados com:

1. Estradiol e Valerato de Estradiol
2. Drospirenona
3. Contraceção hormonal oral 15 mcg de etinilestradiol

Preservativo feminino

Contraceção de emergência com acetato de Ulipristal

Anexo II. Efeitos Adversos dos Contraceptivos Hormonais

<i>Adverse effect</i>	<i>More likely</i>	<i>Less likely</i>
Acne	Progestin-only methods ^{2,3}	Combined oral contraceptives, Nuvaring (ethinyl estradiol/etonogestrel vaginal ring) ¹
Amenorrhea	Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system), ^{5,6} Implanon (single-rod etonogestrel implantable device), ^{2,7} Depo-Provera (long-acting injectable depot medroxyprogesterone acetate), ⁸ continuous-cycle combined oral contraceptives, ^{5,9} Nuvaring (continuous use)	Combined oral contraceptives, progestin-only pills ⁹
Breakthrough bleeding	Low-dose combined oral contraceptives, ^{9,10} extended-cycle regimens ^{9,11} (especially those containing levonorgestrel ¹²), progestin-only pills, ^{9,10} Implanon ^{2,7}	Higher-dose combined oral contraceptives, ⁹ Mirena, ⁶ extended-cycle regimens with norethindrone, ¹² Ortho Evra (norgestrel/ethinyl estradiol contraceptive patch), ⁴ Nuvaring ⁴
Breast tenderness	Ortho Evra ⁴	Combined oral contraceptives with 20 mcg of ethinyl estradiol or less, ⁵ combined oral contraceptives after 18 months of use, ⁸ Nuvaring ⁴
Decreased libido	Very low-dose combined oral contraceptives (15 mcg of estrogen per day) ¹³	—
Depressed mood	Depo-Provera (possibly) ¹⁴ ; hormonal contraceptives generally have no effect ^{9,12,15}	Nuvaring (possibly) ⁴ ; hormonal contraceptives generally have no effect ^{9,12,15}
Headache (general)	All hormonal methods, especially in women older than 35 years ^{9,16}	—
Headache (menses-associated)	—	Extended-cycle combined oral contraceptives ^{17,18}
Heavy menses	Depo-Provera, ⁸ Implanon ^{2,7}	Combined hormonal contraceptives (oral, Ortho Evra, Nuvaring); low-dose combined oral contraceptives ⁹ ; Mirena ^{a,b}
Hirsutism	Progestin-only methods ^{3,8}	Combined oral contraceptives
Increased vaginal discharge	Nuvaring ⁴	All other methods
Irregular menses	Implanon, ^{2,5,7} Depo-Provera, ^{1,8} emergency contraceptive regimens	Ortho Evra
Nausea	Emergency contraceptive regimens with combined oral contraceptives, ¹⁹ Ortho Evra ⁴	Nuvaring ⁴ ; no differences among combined oral contraceptives ⁹
Oily skin	Progestin-only methods ³	Combined oral contraceptives
Weight gain	Depo-Provera ^{8,20}	Combined hormonal contraceptives (oral, Ortho Evra, Nuvaring); Mirena; progestin-only pills ^{9,11,13,21,22}

De American Family Physician. Efeitos Secundários dos Contraceptivos Hormonais
[\[https://www.aafp.org/afp/2010/1215/hi-res/afp20101215p1499-t1.gif\]](https://www.aafp.org/afp/2010/1215/hi-res/afp20101215p1499-t1.gif)

Anexo III. Comparação da eficácia dos diferentes métodos contraceptivos

Adaptado do Consenso sobre Contraceção 2020: Percentagem de mulheres com uma gravidez não planeada durante o primeiro ano de uso de um método de contraceção (uso corrente e uso correto) e percentagem que mantem o método ao fim de um ano de utilização:

Método Contraceptivo	% de Mulheres que tem uma Gravidez não Planeada no Período de 1 ano, de uso do método		% de Mulheres que mantém o método ao fim de 1 ano (3)
	Uso Corrente (1)	Uso Correto (2)	
Sem método	85	85	NA
Métodos naturais	24		47
Dias Standard		5	
Dois Dias		4	
Calendário		3	
Sintotérmico		0.4	
Coito Interrompido	22	4	46
Preservativo			
Feminino	21	5	41
Masculino	18	2	43
CHC oral e PO	9	0.3	67
CHC vaginal	9	0.3	67
CHC transdérmica	9	0.3	67
PO injetável	6	0.2	56
Implante	0.05	0.05	84
Contraceção Intrauterina			
DIU Cobre	0.8	0.6	78
SIU LNG	0.2	0.2	80
Esterilização			
Feminina	0.5	0.5	100
Masculina	0.15	0.10	100



Legenda:

(1) % de gravidez não planeada entre os casais que iniciam o método (não necessariamente pela primeira vez), que usam o método de forma não consistente e continuamente.

(2) % de gravidez não planeada entre os casais que iniciam o método (não necessariamente pela primeira vez), que o usam corretamente (consistentemente e continuamente) durante o primeiro ano de utilização.

(3) Entre os casais que desejam evitar a gravidez, a % que mantém o uso do método ao fim de um ano.

Anexo IV. Contraindicações aos CHC

SITUAÇÃO CLÍNICA	CATEGORIA 4	CATEGORIA 3	COMENTÁRIOS
<p>Pós-parto</p> <p> Que não amamenta</p>	<21 dias pós-parto + fatores de risco para TVP	<p><21 dias pós-parto e sem outros fatores de risco de TVP</p> <p>>21 dias a 42 dias e com outros fatores de risco para TVP</p>	O risco de TVP está aumentado nas primeiras 3 semanas após o parto, principalmente na presença de outros fatores de risco: imobilidade, hemorragia pós-parto, IMC>30, Pré-eclampsia e tabagismo
<p>Pós-parto</p> <p> A amamentar</p>	<6 semanas pós-parto	> 6 semanas a < 6 meses pós-parto	Os estudos mostram resultados contraditórios em relação ao desenvolvimento das crianças expostas aos estrogênios durante a amamentação ^{24,25}
Tabagismo	Idade ≥ 35 anos e ≥ 15 cigarros por dia	Idade ≥ 35 anos e <15 cigarros por dia e/ou suspendeu há menos de 1 ano ²³	O uso de CHC associado ao tabaco aumenta o risco de DCV principalmente de enfarte do miocárdio(EM) e este risco está diretamente relacionado com o nº de cigarros/dia ^{21,26,27}
Hipertensão arterial (HTA)	Sistólica ≥ 160 ou diastólica ≥ 100 mmHg Com doença vascular associada	Sistólica > 140-159 mmHg ou diastólica > 90 a 99 mmHg Antecedentes de HTA em mulheres em que não é possível vigiar a TA	CHC aumenta o risco de AVC, EM e doença arterial periférica nas mulheres c/ HTA quando comparadas com não utilizadoras de CHC ²⁷
Tromboembolismo venoso	Antecedentes de TEV/EP com e sem terapêutica anticoagulante e alto risco para TEV/EP (um ou mais fatores de risco) TEV/EP agudo Cirurgia major com imobilização prolongada	Antecedentes de TEV/EP sem terapêutica anticoagulante e sem fatores de risco para TEV /EP Antecedentes de TEV/EP com terapêutica anticoagulante há pelo menos 3 meses e sem fatores de risco para TEV /EP	A CHC deve ser suspensa pelo menos 4 semanas antes de uma cirurgia eletiva, com duração superior a 30 minutos
Trombofilias	Fator V Leiden Mutações da protrombina, Défice de proteína S, proteína C e antitrombina		<p>Não está recomendado fazer o rastreio por rotina das trombofilias</p> <p>Nas mulheres com mutações trombogênicas o uso de CHC aumenta o risco de TVP em 2 a 20 x quando comparadas com as não utilizadoras²⁸</p>
Doença cardiovascular	Doença coronária História de EAM AVC Patologia valvular cardíaca complicada: (ex: HTA pulmonar, fibrilhação auricular) Associação de múltiplos fatores de risco CV	Associação de múltiplos fatores de risco CV, em mulheres < 35 anos	

Adaptado do Consenso sobre Contraceção 2020

Anexo V. Contraindicações (Continuação)

SITUAÇÃO CLÍNICA	CATEGORIA 4	CATEGORIA 3	COMENTÁRIOS
Doenças reumatológicas (LES)	Síndrome de Anticorpos antifosfolípidos (SAAF)		O SAAF está relacionado quer com o risco de trombose venosa quer arterial
Doenças neurológicas	Enxaquecas com aura Enxaqueca sem aura e idade > 35 anos (continuação)	Enxaqueca sem aura e idade <35 anos (continuação) Enxaqueca sem aura e idade >35 anos (início)	As mulheres com enxaqueca com aura têm um risco acrescido de AVC que aumenta 2 a 4 x com o uso de CHC ²⁹
Doenças endócrinas	Diabetes com nefropatia, retinopatia ou neuropatia grave Outras complicações vasculares graves da diabetes Diabetes com > 20 anos	Diabetes com nefropatia, retinopatia ou neuropatia Outras complicações vasculares da diabetes	A classificação em 3 ou 4 depende do grau de gravidade da doença ²²
Doença Inflamatória Intestinal		Doença de Chron ou Colite Ulcerosa: Categoria 3 para COC Categoria 2 para o adesivo ou anel vaginal ^{22,14}	
Doenças hepato-biliares	Hepatite vírica aguda Cirrose hepática descompensada Adenoma hepático Carcinoma hepático	Doença hepato-biliar sintomática ou sob tratamento médico História pessoal de colestase associada a CHC	A CHC não deve ser usada nos tumores hepáticos mesmo após a cirurgia ²²
Obesidade		IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ^{2,23}	O risco de TVP aumenta para IMC > 30 kg/m ² e ainda mais com IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ^{22,23}
Antecedentes de cirurgia bariátrica		Procedimentos que provocam mal absorção (bypass em Y de Roux) exceto para o anel e o adesivo que são Categoria 1 ^{22,23}	
Patologia da Mama	Cancro da mama	História pessoal de cancro da mama sem evidência de doença há 5 anos	
Transplante de órgão sólido	Complicado por: Falência aguda ou crónica do enxerto Rejeição Vasculopatia associado ao enxerto		

Adaptado do Consenso sobre Contraceção 2020

