

NOTA TÉCNICA SOBRE ANTICONCEPÇÃO DE EMERGÊNCIA

RESPONSÁVEL PELA NOTA TÉCNICA

Jefferson Drezett

Médico Ginecologista e Obstetra pela Universidade Estadual de Campinas. Coordenador do Núcleo de Atenção Integral à Mulher em Situação de Violência Sexual – Hospital Pérola Byington. Membro do Comitê Assessor do Consórcio Latinoamericano de Anticoncepção de Emergência. Membro da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana.

SOBRE A ALEGAÇÃO DE POSSÍVEIS EFEITOS DA ANTICONCEPÇÃO DE EMERGÊNCIA PARA O ENDOMÉTRIO E SEU SUPOSTO EFEITO ABORTIVO

A afirmação de que a anticoncepção de emergência produz efeitos para o endométrio, interferindo com os processos biológicos reprodutivos seguintes a fecundação **NÃO TEM SUSTENTAÇÃO CIENTÍFICA**. No entanto, essa hipótese tem sido colocada pautada em poucas publicações realizadas há cerca de duas ou três décadas que teriam verificado efeitos ou modificações sobre o endométrio com o método de Yuzpe. Por sua vez, atribuiu-se suposto efeito de inibição ou impedimento sobre a implantação normal, ou suposto efeito de eliminação do precoce do embrião recém implantado, caracterizando-se potencial “efeito abortivo”³⁹. Cabe esclarecer que essas pesquisas preliminares, sem exceção, apresentam evidentes inconsistências científicas que comprometem a confiabilidade de seus resultados. Algumas foram realizadas com metodologia limitada ou incompleta, tornando inviável a validação de seus resultados. Outras investigações utilizaram casuísticas e métodos inapropriados, atualmente considerados cientificamente inaceitáveis. Portanto, todos esses indicadores de efeitos sobre o endométrio não apresentam sustentação científica que permita atribuir efeito abortivo para a anticoncepção de emergência. Por outro lado, muitas outras investigações foram conduzidas no sentido de verificar a hipótese de efeitos da anticoncepção de emergência para o endométrio, particularmente quanto o levonorgestrel, utilizando metodologia cientificamente adequada e inquestionável. Essas novas pesquisas contestam todos os resultados encontrados nas pesquisas anteriores. Além disso, novas investigações têm ampliado e aprofundado os parâmetros de análise do endométrio após o uso da anticoncepção de emergência, incluindo-se o número de **glândulas endometriais por mm², porcentagem de tecido estromal, e número de artérias espiraladas do endométrio**^{9,10,20}. A receptividade do endométrio para a implantação do blastocisto após a anticoncepção de emergência também tem sido exaustivamente verificada, analisando-se marcadores extremamente sensíveis e confiáveis, como **$\alpha 1$, $\alpha 4$, $\beta 1$, $\beta 3$, $\alpha \beta 3$, mucina, fatores de crescimento, gen *hoxa 11*, *cox 1*, *cox 2*, aglutininas**, e número e distribuição de **pinópodos**^{10,21,31,32}. Todos esses indicadores analisados demonstraram não sofrer qualquer alteração após o uso da anticoncepção de emergência. Portanto, acumula-se suficiente evidência científica de que a anticoncepção de emergência não produz efeitos para o endométrio nem altera a receptividade do mesmo para a implantação, independente da fase do ciclo menstrual em que seja utilizada.

SOBRE USO INDISCRIMINADO DA ANTICONCEPÇÃO DE EMERGÊNCIA

A afirmação de que a anticoncepção de emergência é utilizada de forma indiscriminada e sem orientação **NÃO CORRESPONDE ÀS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DISPONÍVEIS**. Ao contrário, as evidências científicas indicam que apenas parcela muito pequena dos casais utiliza a anticoncepção de emergência de forma inadequada, incorreta e mesmo abusiva, contrariando todas as recomendações. Essa questão, no entanto, não é condição específica da anticoncepção de emergência e pode ser constatada para outros métodos anticonceptivos ou mesmo para outros medicamentos. Em países como Alemanha, Inglaterra, Finlândia e Austrália, investigações consistentes têm demonstrado que as mulheres usam a anticoncepção de emergência de maneira eventual e responsável, na maioria das vezes dentro de indicações aceitáveis e justificáveis. Não foi constatado qualquer indicador ou tendência de uso abusivo ou indiscriminado. Outros estudos acrescentam que a anticoncepção de emergência é usada pelas adolescentes dentro das indicações recomendadas, sem evidências de uso abusivo^{11,28}. Não se observou diminuição significativa do uso de preservativo, apontando que a anticoncepção de emergência não induz ou estimula comportamentos de risco para as DST/HIV^{8,12,18,23}. Ao contrário, estudos indicam que a anticoncepção de emergência pode aumentar a adesão ao método de barreira, principalmente quando a camisinha é o único anticonceptivo utilizado pelo casal. Em caso de acidente com o preservativo, como rompimento ou deslocamento, a anticoncepção de emergência constitui a única alternativa para evitar a gravidez. Embora não se questione a elevada eficácia do preservativo na prevenção das DST/HIV, é necessário admitir que a taxa de falha do mesmo, como método anticonceptivo, varia entre 3% a 14% entre usuárias regulares do método³⁷. Ao mesmo tempo, dados da Organização Mundial da Saúde têm demonstrado que a prevalência de uso do preservativo ainda se encontra abaixo do desejado, pelos mais diferentes motivos, principalmente entre jovens. Em consequência, a cada ano ocorrem 15 milhões de nascimentos entre mães adolescentes em todo o mundo. Quase 60% dessas gestações não são planejadas ou não são desejadas. Dos 46 milhões de abortamentos praticados no mundo a cada ano, cerca de 10% são realizados por adolescentes. Quase metade desses abortamentos é realizada em condições inseguras, resultando em 13% das mortes maternas e 25% das causas de infertilidade³⁷. Nesse contexto, a anticoncepção de emergência é medida importante, entre tantas necessárias, para reduzir a gravidez indesejada e reduzir a busca das mulheres pelo abortamento¹⁵.

SOBRE SEGURANÇA DA ANTICONCEPÇÃO DE EMERGÊNCIA

Há afirmações que fazem sugerir, **INCORRETAMENTE**, que **contra-indicações** e **efeitos colaterais** ou **efeitos secundários** sejam termos equivalentes, e que ambos ocorrem em 40 a 50% dos casos. Cumpre-se esclarecer que por **efeitos secundários** relativos ao uso da anticoncepção de emergência se consideram as **náuseas** (enjôos), presentes em cerca de 40 a 50% dos casos, e os **vômitos**, restritos a 15 a 20% dos casos^{13,30,33,34}. Outros efeitos secundários podem ocorrer, embora com frequência muito menor, como

cefaléia (dor de cabeça), **dor mamária** e **vertigens** (tonturas). São eventos autolimitados, de curta duração, e com remissão espontânea ²⁶. De modo geral, a anticoncepção de emergência é bem tolerada pela maioria das mulheres ³⁵. Pouca ou nenhuma alteração significativa ocorre para o **ciclo menstrual** e a anticoncepção de emergência não provoca sangramento imediato ²⁶. A Organização Mundial de Saúde afirma que 57% das mulheres que usam o método terão a menstruação seguinte ocorrendo dentro do período esperado, sem atrasos ou antecipações. Em 15% dos casos, a menstruação poderá **atrasar** até sete dias e, em outros 13%, pouco mais de sete dias ³⁰. A **antecipação** da menstruação, menor que sete dias, ocorre em apenas 15% dos casos. Transtornos menstruais mais acentuados são verificados apenas com o uso repetido e inadequado da anticoncepção de emergência, situação não preconizada pelo método, não existindo evidências científicas de que o uso correto da anticoncepção de emergência produza efeitos danosos para a fisiologia menstrual ²⁶. Portanto, as taxas elevadas de 40 a 50% são relativas exclusivamente à ocorrência de **náuseas** e não podem ser atribuídas, de forma alguma, para eventos severos ou complicações. Outro aspecto da anticoncepção de emergência diz respeito às **contra-indicações**. Nesse sentido, a única contra-indicação absoluta para a anticoncepção de emergência, classificada como **categoria 4** da Organização Mundial da Saúde, é a **gravidez confirmada**. Excetuando-se essa condição, todas as mulheres podem usar o método com segurança, mesmo aquelas que, habitualmente, tenham contra-indicações ao uso de anticoncepcionais hormonais combinados (pílulas anticoncepcionais) ^{34,35}. Antecedentes de acidente vascular cerebral, tromboembolismo, enxaqueca severa ou diabetes com complicações vasculares, são classificados na **categoria 2** da Organização Mundial da Saúde, que recomenda **precauções** apenas para uso do **método de Yuzpe** ^{4,36}. Nesses casos, a anticoncepção de emergência deve ser realizada substituindo-se o método de Yuzpe pelo **levonorgestrel**. Salienta-se que o método de Yuzpe é de uso excepcional, atualmente reservado apenas para situações onde o levonorgestrel não se encontra disponível. A segurança da anticoncepção de emergência, atestada pela Organização Mundial da Saúde, explica-se, principalmente, pelo tempo muito curto de tratamento, pela baixa dose hormonal administrada e pela escolha dos medicamentos empregados. O levonorgestrel tem sido amplamente utilizado em diferentes situações clínicas em ginecologia e, em todas elas, demonstra elevada segurança. Seu uso na anticoncepção de emergência, embora requeira dose pouco maior do que a empregada em outras indicações, não ultrapassa as doses máximas farmacologicamente permitidas para o medicamento. Além disso, a concentração da dose de levonorgestrel na anticoncepção de emergência não excede 30 a 40% da dose geralmente encontrada nas cartelas de pílulas anticoncepcionais, aprovadas para uso rotineiro em planejamento familiar. Em acréscimo, diversos estudos clínicos e epidemiológicos têm verificado raros efeitos adversos severos, atestando a segurança da anticoncepção de emergência. Mesmo para eventos graves, como o tromboembolismo e o acidente vascular, as investigações têm encontrado risco pouco significativo, menores entre usuárias da anticoncepção de emergência quando comparados com aqueles verificados entre usuárias de pílulas anticoncepcionais de rotina ^{13,30,35}. Por fim, cabe lembrar que, embora a anticoncepção de emergência não tenha indicação durante a gravidez, é possível que ela seja usada de forma acidental ou inadvertida na gestante. Além disso, como ocorre com todos os métodos anticoncepcionais, a anticoncepção de emergência falhará em certo percentual de casos. Nesses casos, não há registro de efeitos danosos para o feto em desenvolvimento ou maior incidência de anomalias fetais ^{1,3,24,27,35}.

SOBRE A FISIOLOGIA REPRODUTIVA

A **fecundação**, também chamada de **fertilização**, refere-se, exclusivamente, ao processo de união dos gametas masculino e feminino, **óvulo** e **espermatozóide**. A fecundação tem tempo definido e limitado para ocorrer. Se a relação sexual se der no dia da ovulação, a fusão dos núcleos do óvulo e do espermatozóide demorará entre 12 e 24 horas, e não “rapidamente”, como erroneamente afirma-se. Se a relação sexual ocorrer antes da ovulação, os espermatozoides permanecem no trato genital feminino, no colo de útero, por até cinco dias aguardando a ovulação, migrando de forma gradativa em direção às trompas. No entanto, a fecundação não ocorre imediatamente após a relação sexual. Embora seja fato que parte do total dos espermatozoides chegue até a trompa em poucos minutos após a relação sexual, durante a fase rápida de sua migração, eles tem pouca ou nenhuma capacidade de fecundação. Os espermatozoides disponibilizados durante a fase sustentada de migração serão os responsáveis pela fecundação, que ocorre em uma das trompas. O transporte do óvulo fecundado ou fertilizado, agora chamado **zigoto**, requer entre **cinco** e **sete** dias para chegar até a cavidade uterina. O zigoto, constituído por oito ou dez células, passa por intensa multiplicação celular durante o transporte na trompa. Ao chegar à cavidade uterina, o zigoto tem cerca de 200 células e passa a ser chamado de **blastocisto**. O blastocisto, então, organiza suas células em dois pólos. O primeiro, com cerca de 20 células, dá origem ao **embrião** (pólo embrionário). O segundo, chamado **trofoblasto**, tem por finalidade a fusão do blastocisto com o tecido endometrial. Este processo de fusão entre o blastocisto e o endométrio é chamado **implantação** ou **nidação**. A implantação completa-se entre o 11° e o 12° dia após a fecundação, resultando na **concepção** ^{7,16,38}. Ao contrário do que afirma-se quando se diz que “**se houver uma relação sexual, com certeza, ocorrerá a gravidez ...**”, até atingir esse ponto do processo reprodutivo as taxas de sucesso são muito baixas. Menos de 50% das relações sexuais em período fértil terminam em fecundação e metade desses zigotos perde-se naturalmente, sem que ocorra a implantação. Essa é uma característica da reprodução da espécie humana, de inegável conhecimento científico, que restringe a possibilidade de gravidez a cerca de 20 a 25% em cada mês de tentativa ^{7,16}.

SOBRE O MECANISMO DE AÇÃO DA ANTICONCEPÇÃO DE EMERGÊNCIA

Uma relação sexual só resulta em gravidez se ela ocorrer no dia da ovulação ou nos cinco dias que a precedem. Este período de fertilidade, de seis dias, varia para cada ciclo e para cada mulher, dado a possibilidade de a ovulação ocorrer tão cedo como no 10° dia do ciclo menstrual, ou tão tardiamente quanto no 23° dia. Os espermatozoides, por sua vez, precisam esperar entre um e cinco dias no trato genital feminino até que se produza a ovulação. E é exatamente nesse espaço de tempo que a anticoncepção de emergência atua ⁷. Se utilizada na primeira fase do ciclo menstrual, antes do pico do hormônio luteinizante (LH), fundamental para a ovulação, a anticoncepção de emergência altera o desenvolvimento dos folículos, impedindo a ovulação ou a retardando por vários dias. A

ovulação pode ser impedida ou retardada em quase 85% dos casos e, nessas circunstâncias, os espermatozoides não terão qualquer oportunidade de contato com o óvulo ^{2,19,22,25,29}. No entanto, se a anticoncepção de emergência for administrada muito próxima do momento da rotura folicular ela terá pouca capacidade de impedir ou postergar a ovulação, o que pode explicar grande parte dos casos de falha do método ^{5,6}. Quando administrada na segunda fase do ciclo menstrual, ocorrida a ovulação, a anticoncepção de emergência atua modificando a viscosidade do muco cervical, tornando-o espesso e hostil, impedindo ou dificultando o deslocamento dos espermatozoides desde o colo de útero até as trompas, em direção ao óvulo. Este efeito demonstrável sobre o processo de migração sustentada dos espermatozoides reduz significativamente a probabilidade de fecundação nos casos em que a anticoncepção de emergência não foi capaz de inibir a ovulação ¹⁷. Esses mecanismos de ação têm sólida documentação científica e ocorrem ao mesmo tempo, prevalecendo um deles ou ambos, conforme o período do ciclo menstrual em que a anticoncepção de emergência é administrada. Por meio desses mecanismos de ação é que a AE impede a fecundação, o que sustenta afirmar que o método atua apenas impossibilitando o encontro entre o óvulo e os espermatozoides ¹⁴. Portanto, há suficiente e segura evidência científica de que a anticoncepção de emergência atua sempre antes da fecundação e, conseqüentemente, antes da implantação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS CITADAS NA NOTA TÉCNICA

1. Ben-Nun I, Ghetler Y, Jaffe R, Siegal A, Kaneti H, Fejgin M. Effect of preovulatory progesterone administration on the endometrial maturation and implantation rate after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1990;53:276-81.
2. Brache V et al. Efecto de la administración de levonorgestrel solo como anticoncepción de emergencia sobre la función ovulatoria. Resúmenes de la XVIII reunión de la asociación latinoamericana de investigadores en reproducción Humana, Cuba, p. 28-31, 2003.
3. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet. Gynecol.*, [s.l.], n. 76, p. 552-557, 1990.
4. Coutinho EM et al. Comparative study on the efficacy and acceptability of two contraceptive pills administered by the vaginal route: an international multicenter clinical trial. *Clin. Pharmacol. Ther.*, [s.l.], v. 1, p. 65-75, 1993.
5. Croxatto HB, Fuentealba B, Brache V, Salvatierra AM, Alvarez F, Massai R, Cochon L, Faundes A. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, upon ovarian function. *Contraception* 2002; 65: 121-8.
6. Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, Massai R, Faundes A, Salvatierra AM. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75 mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004, 70: 442-50.
7. Croxatto H. La píldora anticonceptiva de emergencia y la generación de un nuevo individuo. *Reflexión y Liberación*, [s.l.], n. 61, p. 33-39, 2004.
8. Delbanco SF et al. Are we making progress with emergency contraception: recent findings on american adults and health professionals. *J. Am. Med. Wom. Assoc.*, [s.l.], v. 53, p.242-246, 1998. Suppl. 2.
9. Durand M, Cravioto MC, Raymond EG, et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001;64:227-34.
10. Durand M, Cravioto MC, Castell-Rodríguez A, Larrea F. Expresión endometrial de genes y proteínas reguladas por progesterona posterior a la administración aguda de levonorgestrel. *Rev Invest Clin* 2004;56:550.
11. Figueiredo R. Brasil: uso de anticoncepción de emergencia por jóvenes. *Boletín CLAE*, [s.l.], v. 1, n. 2, p. 10, 2003.
12. Glasier A, Baird D. The effects of self-administering emergency contraception. *N. Engl. J. Med.*, [s.l.], v.
13. Glasier, A. Emergency postcoital contraception. *N. Engl. J. Med.*, [s.l.], v. 337, p. 1058-1064, 1997.
14. Grou F, Rodrigues I. The morning-after pill-how long after? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, [s.l.], n. 171, p. 15291534, 1994.
15. Harper C, Ellertson C. The emergency contraceptive pill: a survey of knowledge and attitudes among students at Princeton University. *Am. J. Obstet. Gynecol.* [s.l.], v. 173, p. 1438-1445, 1995.
16. Hughes EC. Committee on terminology, The American College of Obstetricians and Gynecologists, *Obstetric-Gynecologic Terminology*. Philadelphia P. A.: F. A. Davis Company, 1972.
17. Kesserü E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-Norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10:411-24.
18. Kosunen E, Sihvo S, Hemminki E. Knowledge and use of hormonal emergency contraception in Finland. *Contraception*, [s.l.], v. 55, p. 153-157, 1997.
19. Ling WY et al. Mode of action of dlnorgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil. Steril.*, [s.l.], v. 32, p. 297-302, 1979.
20. Ling WY, Wrixon MD, Zayid I, Acorn T, Popat R, Wilson E. Mode of action of dl.norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. II. Effect of postovulatory administration on ovarian function and endometrium. *Ferti Steril* 1983;39:292-7.
21. Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 65-71.
22. Ortiz MA, Croxatto H. Mecanismos de acción de la anticoncepción de emergencia. *Boletín CLAE*, [s.l.], v. 1, n. 2, p. 2, 2003.
23. Pyett PM. Postcoital contraception: who uses the "morning after pill"? *Aust N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, [s.l.], v. 3, p. 347-350, 1996.
24. Raman-Wilms L et al. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.*, [s.l.], v. 85, p. 141-149, 1995.

25. Rowlands S et al. A possible mechanism of action of danazol and an ethinylestradiol/norgestrel combination used as postcoital contraceptive agents. *Contraception*, [s.l.], v. 33, p. 539-545, 1986.
26. Schiavon R et al. Anticoncepción de emergencia: un método simple, seguro, efectivo y económico para prevenir embarazos no deseados. Resúmenes de la Primera Conferencia del Consorcio Latinoamericano de Anticoncepción de Emergencia, Quito, 2002.
27. Simpson JL, Phillips OP. Spermicides, hormonal contraception and congenital malformations. *Adv. Contracept.*, [s.l.], 1990, p. 141-167.
28. Soto GM. Servicios amigables para jóvenes. *Boletín CLAE*, [s.l.], v. 1, n. 2, p. 9-10, 2003.
29. Swahn ML et al. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, [s.l.], v. 75, p. 738-744, 1996.
30. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception.
31. Ugocsai G, Resch B, Traub A, Sas M. Biological, microscopic and scanning electron microscopic investigation of the effects of postinor/d-norgestrel/ in rabbits. *Contraception* 1984;30:153-9.
32. Ugocsai G, Rozsa M, Ugocsai P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception. *Contraception* 2002;66:433-7.
33. Van Look PFA, Stewart F. Emergency contraception. In: Hatcher RA et al. *Contraceptive Technology*. 17 ed. New York: Ardent Media, 1998.
34. Webb A. Emergency contraception. *Fert. Control. Rev.*, [s.l.], v. 4, p. 3-7, 1995.
35. World Health Organization. *Emergency contraception: a guide for service delivery: WHO/FRH7FPP798.19*. Geneva, 1998.
36. World Health Organization. *Improving access to quality care in family planning medical eligibility criteria for initiating and continuing use of contraceptive methods*. Geneva, 1996.
37. World Health Organization. *Safe abortion: technical and policy guidance for health systems*. Geneva, 2003.
38. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, v. 340, p. 1796-99, 1999.
39. Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon JI. Post coital contraception - a pilot study. *J Reprod Med* 1974;13:53-8.