

# Mecanismo de ação da anticoncepção de emergência

## Emergency contraception action mechanism

Jefferson Drezett<sup>1</sup>, Luiz Carlos de Abreu<sup>2</sup>, Flavia Cella Kurobe<sup>3</sup>, Daniela Pedroso<sup>4</sup>, Jaqueline da Silva Neves<sup>5</sup>, Mayara Santos Montino<sup>5</sup>, Renata Cavalcante Lima<sup>6</sup>



**Jefferson Drezett** é Ginecologista e Obstetra pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Coordenador do Núcleo de Violência Sexual e Abortamento Previsto em Lei do Hospital Pérola Byington, São Paulo. Membro do Comitê Assessor do Consórcio Latinoamericano de Anticoncepção de Emergência Membro do Consórcio Latinoamericano Contra o Aborto Inseguro. Membership do National Center for Victims of Crime, EUA.

### Resumo

**Introdução:** A anticoncepção de emergência (AE) é método contraceptivo reservado para situações especiais em que outros métodos não são utilizados, falham ou não podem ser empregados. Sua inclusão nas políticas públicas de saúde é estratégica para reduzir a incidência da gravidez indesejada e diminuir a ocorrência do abortamento induzido, clandestino e inseguro. Contudo, persistem barreiras contra o método pautadas no desconhecimento de seu mecanismo de ação e na suposição de efeito abortivo. **Objetivo:** Revisão dos mecanismos de ação demonstráveis da AE, incluindo efeitos para o endométrio e relação com a implantação do blastocisto. **Método:** Consulta nas bases de dados do Medline, Lilacs, Scielo e JCR-ISL, incluindo artigos indexados publicados entre 1970 e 2011. **Resultados:** Evidências diretas e indiretas indicam que a AE impede exclusivamente a fecundação por suprimir ou postergar a ovulação, e/ou por interferir na migração sustentada e capacitação dos espermatozoides. Não há evidência de efeito para a morfologia ou receptividade do endométrio, ou efeito sobre a nidadação do blastocisto. **Conclusão:** O mecanismo de ação da AE não interfere nos eventos posteriores à fecundação, não impede ou prejudica a nidadação e não se associa com a eliminação precoce do embrião.

**Unitermos:** Anticoncepção pós-coito; Gravidez não desejada; Aborto Induzido.

### Abstract

**Introduction:** The emergency contraception is a contraceptive method reserved for special situations, where other methods are not used, fail or cannot be applied. Its inclusion into the public health policies has a strategic nature aiming at reducing the incidence of the undesired pregnancy and minimizing the incidence of the induced, illegal and unsafe abortion. However, barriers persist against the method, based on the ignorance about its action mechanism and on the assumption of its abortive effect. **Objective:** Review of the emergency contraception demonstrable action mechanisms including their impact on the endometrium and their relationship with the blastocyst implantation. **Method:** Consultation to the Medline, Lilacs, Scielo e JCR-ISL database, including indexed articles published between 1970 and 2011. **Results:** Direct and indirect evidence indicate that the emergency contraception blocks only the fecundation by suppressing or postponing ovulation, and/or interfere in the sperm capacity and sustained migration. There is no evidence of effect on the morphology or on the endometrium, or of impact on the blastocyst nidation. **Conclusion:** The emergency contraception action mechanism does not interfere on the post-fecundation events, does not impede or harm nidation and does not associate with the embryo early elimination.

**Uniterms:** Contraception postcoital; Pregnancy unwanted; Abortion induced.

Trabalho realizado no Centro de Referência da Saúde da Mulher – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Coordenador do Núcleo de Violência Sexual e Abortamento Previsto em Lei do Centro de Referência da Saúde da Mulher, Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Laboratório de Escrita Científica, Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Médica assistente do Núcleo de Violência Sexual e Abortamento Previsto em Lei do Centro de Referência da Saúde da Mulher, Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Psicóloga do Núcleo de Violência Sexual e Abortamento Previsto em Lei do Centro de Referência da Saúde da Mulher, Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Graduada de Medicina da Universidade Severino Sombra – Vassouras (RJ), Brasil.

<sup>6</sup> Graduada de Medicina da Universidade Federal do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Jefferson Drezett – Rua Pedroso Alvarenga, 1255, conjunto 64 – Itaim Bibi – CEP 045331-012 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: jefferson@drezett.com.br

## Introdução

A anticoncepção de emergência (AE) é definida como método anticonceptivo que, diferente de outras formas de evitar a gravidez, é indicado nos primeiros dias *após* a relação sexual desprotegida<sup>1</sup>. O regime de administração da AE atualmente recomendado utiliza dose única de 1,5 mg de levonorgestrel, via oral, até cinco dias da relação sexual. As indicações aceitáveis da AE são restritas e reservadas para situações excepcionais, como na relação sexual inesperada sem uso de anticonceptivo, na falha ou uso inadequado do método de planejamento familiar de rotina, ou em caso de violência sexual<sup>2</sup>.

O objetivo da AE é prevenir parte das gestações não planejadas e indesejadas nas circunstâncias em que outros métodos anticonceptivos não são utilizados, falham, ou não podem ser empregados<sup>2</sup>. Estima-se que 35% das gestações que ocorrem a cada ano não são esperadas, levando a 46 milhões de abortamentos induzidos. Dessas interrupções, quase a metade é praticada em condições inseguras, provocando a morte de 67 mil mulheres em idade reprodutiva a cada ano<sup>3</sup>.

No Brasil, a estimativa mais recente aponta para quase um milhão de abortamentos induzidos anualmente. Embora se verifique decréscimo desses números na última década, a taxa de abortamento provocado entre mulheres brasileiras é muito maior do que a observada nos países desenvolvidos<sup>4</sup>. Além disso, o abortamento se associa com desigualdades sociais e regionais, indicando maior impacto sobre mulheres e populações mais vulneráveis. A maioria dos estados do norte e do nordeste do país apresenta taxa notadamente mais elevada de abortamento induzido e clandestino, colocando-o, muitas vezes, como primeira causa de morte materna. A morbidade do abortamento inseguro se reflete em quase 240 mil internações anuais no Sistema Único de Saúde para tratamento de suas complicações imediatas, bem como na elevada prevalência de sequelas para a saúde sexual e reprodutiva<sup>5</sup>.

O abortamento é reconhecido como grave problema de saúde pública. A expansão e o aprimoramento do planejamento reprodutivo são fundamentais para reduzir sua ocorrência<sup>6,7</sup>. Nesse sentido, a AE é parte estratégica das políticas públicas de saúde que buscam evitar a gravidez indesejada e reduzir a necessidade da mulher recorrer ao abortamento. Contudo, estima-se que 95% das interrupções da gravidez em condição de risco são realizadas nos países em desenvolvimento, a maioria deles com leis restritivas ao aborto, o que torna sua prática clandestina e quase sempre insegura. Paradoxalmente, esses países costumam ser os mesmos que adotam medidas impeditivas ou restritivas ao uso da AE<sup>1,2</sup>.

De fato, a AE se tornou o método anticonceptivo com maior número de demandas judiciais com propósito de impedir sua

comercialização ou distribuição nos serviços de saúde da América Latina e do Caribe<sup>8</sup>. No Brasil, é possível constatar recorrentes e frustradas iniciativas dos legislativos pleiteando sua proibição. Na maioria dos casos, o antagonismo à AE se pauta no conhecimento insuficiente ou equivocado sobre seu mecanismo de ação, sustentando diferentes crenças sobre suposto *efeito abortivo* que, se de fato existisse, contrariaria os dispositivos legais vigentes sobre abortamento no país<sup>2,8</sup>.

A discussão sobre o mecanismo de ação da AE deve se fundamentar exclusivamente na evidência científica disponível, rejeitando-se crenças religiosas ou argumentos morais em torno da sexualidade. Esse esclarecimento é ponto de particular interesse, tanto para as usuárias do método como para os profissionais de saúde que o prescrevem<sup>2</sup>. O objetivo deste artigo foi apresentar revisão da literatura sobre os mecanismos de ação reconhecidos e demonstráveis da AE, seus efeitos para a morfologia e para a receptividade do endométrio e sua relação com a implantação do blastocisto.

## Método

Revisão da literatura na forma de síntese de artigos. Foram consultadas bases de dados do *Journal Citation Reports* (JCR-ISI), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs). A pesquisa abrangeu o período de 1970 a 2011 e utilizou descritores DeCS/MeSH com as sintaxes “[*Contraception, Postcoital*] AND [*Action Mechanism*]”. O resultado da busca considerou revisões sistemáticas, revisões explanatórias e artigos originais que abordam a AE hormonal com levonorgestrel exclusivo ou associado ao etinil-estradiol.

## Resultados

Foram identificados 72 artigos indexados aos descritores DeCS/MeSH nas quatro bases de dados consultadas. Após a análise dos manuscritos, foram selecionadas 36 publicações que tratavam de ensaios clínicos ou revisões sobre o mecanismo de ação da AE. As sínteses foram agrupadas em três tabelas, organizadas pelo tipo de investigação do mecanismo de ação: efeitos da AE sobre a ovulação (Tabela 1), efeitos da AE sobre a função e a migração dos espermatozoides (Tabela 2), e efeitos da AE para a receptividade do endométrio (Tabela 3).

## Discussão

Quando utilizado na primeira fase do ciclo menstrual o levonorgestrel (LNG), associado ou não ao etinil-estradiol (EE), tem

Tabela 1 – Síntese dos artigos sobre efeitos da AE para a ovulação

Autor	Ano	Síntese
Wilcox AJ et al. <sup>9</sup>	1995	Análise de eficácia da AE e da fisiologia da implantação do blastocisto indica ausência de efeito após a fecundação (revisão)
Trussell J et al. <sup>10</sup>	1999	Testes estatísticos de estimativa de eficácia sugerem que AE inibe ou posterga a ovulação (estudo comparativo)
Draca P <sup>11</sup>	2000	Mecanismos prévios à fecundação, sem evidência de efeito da AE se a implantação foi iniciada (revisão)
Glasier A <sup>12</sup>	2000	A AE inibe ou posterga a ovulação e não há evidência de efeito para a implantação (revisão)
Croxatto H et al. <sup>13</sup>	2001	Mecanismos restritos para impedir ou retardar a ovulação, ou a migração de espermatozoides. Sem efeito para endométrio (revisão)
Durand M et al. <sup>14</sup>	2001	Capacidade demonstrável da AE de inibir a ovulação se utilizada antes do pico de LH (ensaio clínico)
Hapangama D et al. <sup>15</sup>	2001	AE é ineficaz para evitar a ovulação quando utilizada no pico do LH ou em folículos de tamanho >18 mm (ensaio clínico)
Croxatto H et al. <sup>16</sup>	2002	O LNG suprime o pico do LH quando administrado antes da ovulação (ensaio clínico)
Trussell J et al. <sup>17</sup>	2003	Modelos de probabilidade estatística de concepção indicam que a AE não tem efeito após a implantação do blastocisto (revisão)
Croxatto H et al. <sup>18</sup>	2004	O LNG não impede o pico do LH se utilizado próximo ao momento de rotura folicular ou em folículos >18 mm (ensaio clínico)
Gemzell-Danielsson et al. <sup>19</sup>	2004	AE inibe ou posterga a ovulação, sem evidência de efeito para a implantação do blastocisto (revisão)
Marions L et al. <sup>20</sup>	2004	1,5 mg de LNG antes da ovulação produz supressão da estrona e níveis mais baixos de pregnandiol (estudo controlado)
Ortiz ME et al. <sup>21</sup>	2004	LNG suprime a ovulação em fêmea do macaco <i>Cebus apella</i> , efeito dependente da maturação folicular (ensaio clínico)
Novikova N et al. <sup>22</sup>	2007	Estudo de efetividade sustenta efeito da AE pré-fecundação (ensaio clínico)
Okewole IA et al. <sup>23</sup>	2007	LNG produz atraso na rotura folicular se utilizado três dias antes do pico do LH (estudo controlado)
Bastianelli C et al. <sup>24</sup>	2008	Mecanismo de ação da AE suprime ou retarda a ovulação, sem prejuízo para a implantação ou para a gravidez (revisão)
Tirelli A et al. <sup>25</sup>	2008	A eficácia do LNG depende do momento do ciclo menstrual em que a AE é administrada (ensaio clínico)
Durand M et al. <sup>26</sup>	2009	Análise dos mecanismos de ação demonstráveis e ausência de efeitos posteriores à fertilização (revisão)

capacidade demonstrável de suprimir o pico do hormônio luteinizante (LH), fundamental para que ocorra a ovulação<sup>12,14,18,19</sup>. Vários estudos experimentais têm explorado essa interferência da AE nos processos da ovulação. Os resultados indicam que o efeito anovulatório depende do momento do ciclo em que a AE é administrada<sup>13</sup>.

Quando os folículos medem entre 12 e 14 mm e entre 15 e 17 mm, dose de 1,5 mg de LNG produz a supressão da ovulação em 94 e 91% dos ciclos respectivamente. Nas mesmas dimensões foliculares, o regime de Yuzpe, que associa o EE à dose de 1,0 mg de LNG, inibe a rotura folicular em 80 e 50% dos ciclos<sup>16,18,25</sup>. Em parte dos casos, também se observa diminuição e modificação da funcionalidade do corpo lúteo<sup>14,16,18</sup>.

Outras investigações têm apontado que a supressão da ovulação não é o único meio da AE evitar a fecundação. Em 20% dos casos, é possível verificar atraso da ação do hormônio folículo estimulante (FSH) e da elevação do LH, postergando a ovulação entre 96 e 120 horas, particularmente quando o LNG é administrado pelo menos três dias antes da ovulação<sup>20,23,40</sup>. Nesses casos, a rotura folicular ocorre quatro ou cinco dias após a relação

sexual desprotegida, período de menor disponibilidade e viabilidade dos espermatozoides no trato genital feminino<sup>11</sup>.

No entanto, a AE se mostra pouco eficaz se administrada no dia do pico do LH ou quando os folículos completam a maturação, com diâmetro entre 18 e 20 mm. Nessas condições, o LNG suprime a rotura folicular em apenas 47% dos casos, enquanto o método de Yuzpe se mostra incapaz de produzir efeito sobre a ovulação. Atribui-se a essa condição grande parte das falhas da AE<sup>15,16</sup>.

Preservada a fertilidade e na ausência de método anticoncepcivo, os espermatozoides se alocam nas criptas do colo do útero e mantém sua viabilidade e capacidade de fecundação por até cinco dias da relação sexual<sup>45</sup>. Após uma fase rápida e curta de chegada dos espermatozoides nas trompas, segue-se um período prolongado de migração sustentada, caracterizado pela sucessiva penetração de populações de espermatozoides das criptas do colo de útero para o muco cervical<sup>46</sup>.

Parte desses espermatozoides adere ao epitélio interno da trompa por várias horas adquirindo maior motilidade, perdendo sua vitalidade a seguir. Estudos indicam que a capacidade de

Tabela 2 – Síntese dos artigos sobre efeitos da AE para a função e a migração dos espermatozoides

Autor	Ano	Síntese do artigo
Kesserü E et al. <sup>27</sup>	1974	Administração de 0,4 mg de LNG 3-10 horas pós coito reduz a recuperação de espermatozoides na cavidade uterina (ensaio clínico).
Kesserü E et al. <sup>28</sup>	1974	A AE torna o muco cervical hostil dificultando a migração dos espermatozoides (ensaio clínico)
Croxatto H et al. <sup>29</sup>	1987	LNG induz modificações físicas e químicas do muco cervical que inibem a penetração de espermatozoides (ensaio clínico).
Yeung WS et al. <sup>30</sup>	2002	LNG afeta a função dos espermatozoides apenas em doses elevadas, superiores ao utilizado pela AE (ensaio clínico)
Manuce MJ et al. <sup>31</sup>	2006	LNG aumenta secreção endometrial de glicodelina-A diminuindo a capacidade de adesão à zona pelúcida (ensaio clínico)
Nascimento JA et al. <sup>32</sup>	2007	O LNG não altera a glicodelina-A ou reação acrossômica dos espermatozoides (estudo controlado)

Tabela 3 – Síntese dos artigos sobre efeitos da AE para a morfologia e receptividade do endométrio

Autor	Ano	Síntese do artigo
Ling WY et al. <sup>33</sup>	1979	Biópsias de endométrio submetido ao DL-norgestrel e etinil-estradiol apresentaram dissociação glandular e estromal (ensaio clínico)
Yuzpe AA et al. <sup>34</sup>	1974	Alterações identificadas no endométrio submetido ao LNG associado ao etinil-estradiol (ensaio clínico)
Ugocsai G et al. <sup>35</sup>	1984	Diminuição da quantidade de pinópodos endometriais com doses 4-6 vezes superiores ao utilizado pela AE (ensaio clínico)
Landgren BM et al. <sup>36</sup>	1989	Ausência de efeitos do LNG sobre a morfologia endometrial (ensaio clínico)
Taskin O et al. <sup>37</sup>	1994	Expressão normal de integrinas em biópsias de endométrio submetido ao LNG (ensaio clínico)
Raymond EG et al. <sup>38</sup>	2000	Expressão normal de diferentes marcadores de receptividade endometrial com uso de LNG (ensaio clínico)
Kahlenborn C et al. <sup>39</sup>	2002	Questiona possível efeito da AE sobre a implantação, independente da fase do ciclo menstrual em que é utilizada (revisão)
Marions L et al. <sup>40</sup>	2002	AE com LNG não altera marcadores de receptividade endometrial indicando ausência de efeito para implantação (ensaio controlado)
Durand M et al. <sup>41</sup>	2004	Ausência de efeitos da AE para a morfometria e imunohistoquímica do endométrio (ensaio clínico)
Medard LM et al. <sup>42</sup>	2010	Mecanismo de ação da AE não modifica o endométrio e não altera a implantação (revisão)
Palomino WA et al. <sup>43</sup>	2010	Biomarcadores da receptividade endometrial ao blastocisto não sofrem modificação após 1,5 mg (estudo controlado)
Suárez VJ et al. <sup>44</sup>	2010	A utilização de 1,5 mg de LNG não modifica o endométrio e não interfere na implantação, refutando efeito abortivo (revisão)

fecundação é predominantemente atribuída a esses gametas disponibilizados durante a fase sustentada de migração, que mantém na trompa uma população de espermatozoides constante e renovada, até que ocorra a ovulação<sup>26,46</sup>. Apesar disso, a eficácia da migração sustentada não é elevada na espécie humana, estimada em torno de 50%<sup>18</sup>.

Essas observações sugerem que parte da ação anticonceptiva do LNG ocorre durante a migração sustentada dos espermatozoides, interferindo na interação com o gameta feminino<sup>26</sup>. De fato, a administração de 0,4 mg de LNG 3 a 10 horas após o coito produz diminuição significativa na recuperação de espermatozoides na cavidade uterina<sup>27</sup>. Esse efeito, no entanto, não resulta

da alteração direta do LNG na motilidade dos espermatozoides, mas de modificações significativas nas propriedades físicas e químicas do muco cervical, aumentando sua viscosidade e reduzindo a capacidade de penetração espermática<sup>29,30</sup>.

Dessa forma, a administração da AE na segunda fase do ciclo menstrual, mesmo que ocorrida a ovulação, apresenta capacidade demonstrável de inibir a migração sustentada dos espermatozoides. O desenvolvimento de um ambiente cervical hostil dificulta o deslocamento em direção da trompa, reduzindo a probabilidade de fecundação nos casos em que não foi possível suprimir ou postergar a ovulação<sup>28</sup>. Além disso, o LNG induz o aumento da secreção endometrial de glicodelina-A, substância

que diminui a capacidade de adesão dos espermatozoides à zona pelúcida, comprometendo sua capacidade de fecundação<sup>31,32</sup>.

Desde a incorporação da AE nos serviços de saúde se estabeleceu recorrente controvérsia quanto a outros mecanismos de ação do LNG que, supostamente, acarretariam prejuízo para a implantação. Essa argumentação se pauta em dados indiretos obtidos de pesquisas publicadas há quase três décadas que encontraram modificações no endométrio submetido à associação do LNG e EE<sup>33,34,39</sup>.

Com base nessas publicações, setores conservadores têm pleiteado a existência de um mecanismo de ação adicional para a AE hormonal, chamado de *terceiro mecanismo*, que impediria a implantação do blastocisto ou provocaria a eliminação precoce do embrião, nos casos em que a AE fosse ineficaz para impedir a fecundação<sup>2,26,47</sup>.

No entanto, a revisão criteriosa dessas pesquisas aponta para importantes limitações metodológicas, como a ausência de controle adequado, análise cega dos resultados ou obtenção inadequada de amostras endometriais, o que compromete a confiabilidade dos resultados<sup>26,47</sup>. Estudos recentes adotando desenhos experimentais adequados não verificam efeitos do LNG sobre a morfologia ou sobre parâmetros bioquímicos do endométrio que justifiquem supor a existência de efeitos inibitórios ou deletérios para a nidação<sup>22,36,37,38,41</sup>.

Cabe destaque para o estudo controle de Durand et al.<sup>14</sup> que, analisando biópsias endometriais de mulheres que receberam LNG nas fases pré-ovulatória e ovulatória, não encontraram diferença quanto ao número de artérias espiraladas, número de glândulas por mm<sup>2</sup> ou edema do estroma endometrial. Indicadores de receptividade endometrial como a integrina  $\alpha v \beta 3$ , mucina I, calcitonina, fator inibidor da leucemia, fator de crescimento epidermal vinculado a heparina, fator de crescimento epidermal vascular e gene *hoxa II*, não mostraram diferença significativa nos dois grupos. Entre esses marcadores, a subunidade  $\beta 3$  da integrina é considerada uma das moléculas mais importantes produzidas pelo endométrio para o processo de nidação<sup>14</sup>. Outros estudos controlados encontraram resultados normais para a análise dos marcadores  $\alpha 1$ ,  $\alpha 4$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 3$ , *cox1*, *cox2* e aglutinina<sup>36,40,41,43</sup>.

Marions et al.<sup>40</sup> ampliaram a avaliação da receptividade do endométrio de mulheres submetidas ao LNG, identificando normalidade tanto na distribuição como no número de pinópodos. A diminuição ou ausência dos pinópodos, marcador morfológico importante da receptividade endometrial para o blastocisto, parece ser alcançada somente com doses elevadas do LNG, quatro a seis vezes superiores ao utilizado pela AE hormonal<sup>35</sup>.

Portanto, há suficiente evidência de que a AE não produz alteração na morfologia ou receptividade do endométrio, independente da fase do ciclo menstrual em que é administrada,

refutando a existência de efeito posterior à fecundação que sustente a existência de um terceiro mecanismo de ação<sup>24,42,44,47</sup>.

Algumas investigações sobre o mecanismo de ação da AE em modelos animais são particularmente importantes, considerando-se as limitações éticas envolvendo seres humanos. De forma equivalente ao que ocorre na mulher, a inibição da ovulação com o uso do LNG é documentada em diferentes espécies animais<sup>21</sup>.

Na fêmea do macaco *Cebus apella*, que apresenta ciclo hormonal e reprodutivo semelhante ao da mulher, a inibição ou postergação da ovulação com 0,75 mg de LNG se mostra igualmente dependente do diâmetro folicular. Quando utilizado após a fecundação na espécie *Cebus apella*, ele não altera a taxa de gravidez se comparado com o grupo controle, indicando a ausência de efeito negativo para a implantação<sup>21</sup>. A grande limitação desses estudos ainda é a impossibilidade de extrapolar seus resultados e conclusões, principalmente em espécies com fisiologia reprodutiva diferente ou distante da humana<sup>26</sup>.

Os mecanismos de ação reconhecidos e a ausência de efeito para o endométrio podem ser somados às evidências estatísticas indiretas ou de plausibilidade biológica, que descartam efeitos abortivos do LNG<sup>10,17</sup>. A AE hormonal apresenta índice de efetividade médio entre 75% e 85% para cada coito em que é empregada, com sólida evidência de que quanto mais rapidamente é administrada, menor será a taxa de gravidez observada<sup>48,49</sup>.

Por outro lado, a falha do método é diretamente proporcional ao intervalo de tempo entre a relação sexual e a tomada da AE. Quando utilizada após cinco dias da relação sexual desprotegida, não há indicador de efeito da AE, resultando em taxas de gravidez equivalentes a de mulheres que não utilizam anti-concepção. Esses dados são compatíveis com os mecanismos de ação demonstráveis da AE, sugerindo que impede a fecundação nos primeiros cinco dias após a relação sexual<sup>26</sup>.

Considerando-se que a nidação se inicia no 7º dia após a fecundação e se completa entre 11º e 12º dia, um suposto efeito do LNG sobre o endométrio é incompatível com as taxas de falha encontradas para esse período, sugerindo que não há efeitos sobre a implantação nos casos em que não foi possível evitar a fecundação<sup>9</sup>. Outra evidência indireta se refere à maior taxa de falha da AE em coitos repetidos, quando comparada ao coito único. Essa constatação contribui para descartar a hipótese de efeito sobre a nidação, na medida em que a eficácia anticoncepcional da AE decresce ao longo da fase pós-ovulatória<sup>48</sup>.

## Conclusão

O Comitê de Ética da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) definem como gravidez o processo reprodutivo a partir da implantação, mediante sinais e sintomas ou

provas diagnósticas válidas<sup>50</sup>. No entanto, a polarização da discussão sobre o mecanismo de ação da AE ainda se orienta, equivocadamente, pelo evento específico da fecundação. Mesmo assim, as evidências indicam que os efeitos da AE são prévios à fertilização. Além disso, os dados disponíveis não permitem sustentar ou fazer supor que a AE interrompa ou prejudique a implantação<sup>26,47</sup>.

A AE representa uma alternativa importante para a prevenção da gravidez indesejada e de suas consequências. Quando utilizado no momento do ciclo menstrual em que ainda pode interferir na ovulação ou na migração espermática, o LNG tem potencial demonstrável de evitar a gravidez. No entanto, se utilizado tardiamente para impedir esses eventos em ciclos ovulatórios, o método falha e pode ocorrer a gravidez. Dessa forma, explica-se a menor eficácia da AE quando comparada aos métodos anticoncepcionais modernos e de uso rotineiro, justificando sua indicação somente em situações especiais.

A AE é aprovada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), pela *International Planned Parenthood Federation* (IPPF), pela *Family Health International* (FHI), pela FIGO e pelas agências reguladoras de diferentes países, incluindo-se a *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>2,8</sup>. No Brasil, encontra-se aprovada pelos órgãos de vigilância sanitária e incluída nas normas técnicas do

Ministério da Saúde sobre planejamento familiar, desde 1996, e de atenção à violência sexual, desde 1999. Também faz parte das recomendações da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH)<sup>2</sup>.

O Conselho Federal de Medicina (CFM) aprovou a Resolução nº 1.811 estabelecendo normas éticas para a utilização da AE hormonal, ratificando a responsabilidade de médicos por sua prescrição para reduzir o impacto da gravidez não planejada. O CFM ressalta que a AE não provoca danos para a saúde e que não interrompe a gravidez, podendo ser utilizada em todas as etapas da vida reprodutiva da mulher<sup>51</sup>.

A FIGO afirma que o principal compromisso do médico deve ser proporcionar a melhor condição possível de saúde sexual e reprodutiva para as mulheres. O princípio bioético da autonomia assegura a importância da participação da mulher nas decisões sobre sua saúde, cabendo ao médico respeitar essa posição. Estabelece que os médicos devem observar diretrizes científicas e profissionais, não sendo aceitável descaracterizar uma condição clínica ou negar tratamento legítimo pautado em crenças pessoais<sup>50</sup>. O cumprimento desse princípio ético não permite que médicos classifiquem a AE como *abortiva* ou recusem sua prescrição, frente aos danos possíveis para a saúde da mulher.

## Referências bibliográficas

- World Health Organization. Unsafe abortion: global and regional estimates of incidence and mortality due to unsafe abortion with a listing of available country data. Geneva: World Health Organization; 1998.
- Brasil. Ministério da Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Anticoncepção de emergência: perguntas e respostas para profissionais de saúde. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
- Alan Guttmacher Institute. Sharing responsibility: women, society & abortion worldwide. New York and Washington DC: The Alan Guttmacher Institute; 1999.
- Adesse L, Monteiro MFG. Magnitude do aborto no Brasil: aspectos epidemiológicos e sócio-culturais. Rio de Janeiro: Ipas Brasil; 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Atenção humanizada ao abortamento. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
- United Nations. Report of the International Conference on Population and Development, Cairo. New York: United Nations; 1994.
- United Nations. Report of the Fourth World Conference on Women, Beijing. New York: United Nations; 1995.
- Instituto Interamericano de Derechos Humanos. La anticoncepción oral de emergencia: el debate legal en América Latina. San José, Costa Rica: Instituto Interamericano de Derechos Humanos – IIDH; 2008.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy and sex of the baby. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1517-21.
- Trussell J, Raymond EG. Statistical evidence about the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Obstet Gynecol*. 1999;93(5):872-6.
- Draca P. Emergency contraception. *Med Pregl*. 2000;56(3):729-38.
- Glazier A. Emergency contraception. *Br Med Bull*. 2000;53(9-10):510-2.
- Croxatto HB, Devoto L, Durand M, Ezcurra E, Larrea F, Nagle C et al. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception*. 2001;63(3):111-21.
- Durand M, Cravioto MC, Raymond EG, Duran-Sanchez O, De la Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodríguez A et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception*. 2001;64(4):227-34.
- Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception*. 2001;63(3):123-9.

16. Croxatto HB, Fuentealba B, Brache V, Salvatierra AM, Alvarez F, Massai R et al. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, upon ovarian function. *Contraception*. 2002;65(2):121-8.
17. Trussell J, Ellertson C, Dorflinger L. Effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception by cycle day of intercourse: implications for mechanism of action. *Contraception*. 2003;67(3):167-71.
18. Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F et al. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75 mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception*. 2004;70(6):442-50.
19. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update*. 2004;10(4):341-8.
20. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception*. 2004;69(5):373-7.
21. Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes M, Parraguez VH, Croxatto HB. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod*. 2004;19(6):1352-6.
22. Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception*. 2007;75(2):112-8.
23. Okewole IA, Arowojolu AO, Odusoga OL, Oloyede OA, Adeleye OA, Salu J et al. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception*. 2007;75(5): 372-7.
24. Bastianelli C, Farris M, Di Miscia A. Emergency contraception. *Minerva Ginecol*. 2006;58(3):193-204.
25. Tirelli A, Cagnacci A, Volpe A. Levonorgestrel administration in emergency contraception: bleeding pattern and pituitary-ovarian function. *Contraception*. 2008;77(5):328-32.
26. Durand M, Larrea F, Schiavon R. Mecanismos de acción de la anticoncepción hormonal de emergencia: efectos del levonorgestrel anteriores y posteriores a la fecundación. *Salud Publica Mex*. 2009;51(3):1-7.
27. Kesserü E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-Norgestrel in postcoital contraception. *Contraception*. 1974;10(4):411-24.
28. Kesserü E, Leon F. Effect of different solid metals and metallic pairs on human sperm motility. *Int J Fertil*. 1974;19(2):81-4.
29. Croxatto HB, Diaz S, Salvatierra AM, Morales P, Ebensperger C, Brandeis A. Treatment with Norplant® subdermal implants inhibits sperm penetration through cervical mucus in vitro. *Contraception*. 1987;36(2):193-201.
30. Yeung WS, Chiu PC, Wang CH, Yao YQ, Ho PC. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception*. 2002;66(6):453-7.
31. Munuce MJ; Nascimento JAA; Rosano G; Faundes A; Bahamondes L. Doses of levonorgestrel comparable to that delivered by the levonorgestrel releasing intrauterine system can modify the *in vitro* expression of zona binding sites of human spermatozoa. *Contraception*. 2006;73(1):97-101.
32. Nascimento JA, Seppälä M, Perdigão A, Espejo-Arce X, Munuce MJ, Hautala L et al. *In vivo* assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodefin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2190-5.
33. Ling WY, Robichaud A, Zayid I, Wrixon W, MacLeod SC. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil Steril*. 1979;32(3):297-302.
34. Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon JI. Post coital contraception – a pilot study. *J Reprod Med*. 1974;13(2):53-5.
35. 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(2):153-9.
36. Landgren BM, Johannisson E, Aedo AR, Kumar A, Yong-en S. The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception*. 1989;39(3):275-89.
37. Taskin O, Brown RW, Young DC, Poindexter AN, Wiehle RD. High doses of oral contraceptives do not alter endometrial  $\alpha 1$  and  $\alpha 3$  integrins in the late implantation window. *Fertil Steril*. 1994;61(5):850-5.
38. Raymond EG, Lovely LP, Chen-Mok M, Seppälä M, Kurman RJ, Lessey BA. Effect of Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod*. 2000;15(11):2351-5.
39. Kahlenborn C, Stanford JB, Larimore WL. Postfertilization effect of hormonal emergency contraception. *Ann Pharmacother*. 2002;36(3):465-70.
40. 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(1):65-71.
41. 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(2):550.
42. Medard LM, Ostrowska L. Hormonal (levonorgestrel) emergency contraception – effectiveness and mechanism of action. *Ginekol Pol*. 2010;81(7):532-6.
43. Palomino WA, Kohen P, Devoto L. A single midcycle dose of levonorgestrel similar to emergency contraceptive does not alter the expression of the L-selectin ligand or molecular markers of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1589-94.
44. Suárez VJ, Zavala R, Ureta JM, Hijar G, Lucero J, Pachas P. Efecto del levonorgestrel como anticonceptivo oral de emergencia en la ovulación, el endometrio y los espermatozoides. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2010;27(2):222-30.

45. Fonseca ESVB, Cabar FR, Nomura RMY. Anatomia e fisiologia: ovulação, implantação e embriogênese. In: Zugaib M, editor. *Obstetrícia*. Barueri: Editora Manole; 2008. p 60-74.
46. Croxatto HB. Gamete Transport. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, editors. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. New York: Lippincot-Raven; 1996.
47. Drezett J. Contraceção de emergência: normativas, usos mitos e estigmas. In: Arilha M, Lapa TS, Pisaneschi TC, editores. *Contraceção de emergência no Brasil e América Latina: dinâmicas políticas e direitos reprodutivos*. São Paulo: Oficina editorial; 2010. p 63-89.
48. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet*. 1998;352(9126):428-33.
49. Piaggio G. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. *Lancet*. 1999;353(9154):721.
50. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.811/2006. Estabelece normas éticas para a utilização, pelos médicos, da Anticoncepção de Emergência, devido a mesma não ferir os dispositivos legais vigentes no país. Brasília: Diário Oficial da União; 2007.
51. Federation International of Gynecology and Obstetrics. *Ethical Issues in Obstetrics and Gynecology by the FIGO Committee for the Study of Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health*. United Kingdom: FIGO; 2009.

Recebido em: 28/07/2011

Aprovado para publicação em: 15/08/2011