

Implantes com gestrinona: suas controvérsias

Andréa Railla Nogueira Rodrigues^{1,2}, Rhuan Victor Pereira Morais^{1,2}, Lorena Porto Magalhães¹, Renata Lopes Britto², Milena Bastos Brito²

A gestrinona é um esteroide sintético do grupo da 19-nortestosterona, também conhecida por R-2323. Suas propriedades contemplam três efeitos principais: antiestrogênico, antiprogestagênico e androgênico.⁽¹⁾ Outra ação foi observada no estudo experimental em ratas com endometriose induzida e posteriormente ooforectomizadas, em que a gestrinona apresentou efeito imunológico paradoxal, na medida em que se comportava como antagonista ao estrogênio e como agonista parcial na ausência de estrogênio endógeno.⁽²⁾

A gestrinona foi inicialmente estudada por Roussel-Uclaf em 1970, na França, e testada como contraceptivo oral semanal. Devido ao alto custo, bem como a uma potenciação do efeito abortivo quando associada ao supositório vaginal de éster de PGF2a (prostaglandina F2 alfa), os ensaios clínicos sobre gestrinona foram interrompidos na fase 2.⁽¹⁾ Em 1975, Coutinho *et al.*⁽³⁾ publicaram, pela primeira vez, trabalho sobre os implantes de gestrinona. O trabalho envolveu 531 voluntárias em idade reprodutiva, nas quais foram inseridos de dois a cinco implantes de gestrinona, com o objetivo de avaliar a contracepção de longa ação e o padrão de sangramento. Os índices de Pearl da amostra variavam de 1,7 a 9,8 a cada 100 mulheres, e a contracepção por nove meses poderia ser considerada a partir da inserção de três implantes (cada implante continha entre 30 a 40 mg do R-2323). Além disso, a amenorreia foi mais frequente nos cinco meses iniciais e poderia alcançar taxas de 50%, e a incidência de sangramento de escape (relatada por menos que 5% da amostra) reduzia ao longo dos meses. Outros efeitos colaterais relatados foram alopecia, acne e rouquidão, sem relação direta com o número de implantes inseridos.⁽³⁾

Desde então, os trabalhos publicados sobre a via subdérmica de gestrinona se fundamentaram em avaliar endometriose e contracepção. Quanto à endometriose, a gestrinona por via subcutânea foi avaliada em ensaios experimentais em coelhas^(2,4) e ratas,⁽⁵⁾ por meio de endometriose induzida cirurgicamente em laboratório, mostrando redução parcial dos implantes endometriais. Em relação à contracepção, Bahgat e Atkinson (1977)⁽⁶⁾ realizaram um estudo envolvendo seis macacas *Rhesus* e mostraram que as concentrações séricas de R-2323 obtidas por administração do esteroide a partir de reservatórios subdérmicos de silástico não foram uniformes. Tal constatação poderia ser explicada pelas diferenças nas taxas de difusão do esteroide pelo grau de reação local que levou à fibrose ao redor da cápsula; isto é, quanto mais fibrose, parece existir menor taxa de absorção do esteroide.

Alvarez *et al.* (1978)⁽⁷⁾ avaliaram os efeitos contraceptivos de implante de gestrinona em comparação com implantes de levonorgestrel. Das 200 pacientes iniciais no estudo, 100 foram excluídas por elevação das transaminases no grupo em uso de R2323. Sendo assim, nas 48 pacientes que permaneceram no estudo e utilizavam seis implantes de gestrinona, não houve gestação em 524 meses e a taxa de continuidade foi de 72,9%. Assim, esse trabalho mostrou que, apesar do potencial efeito contraceptivo associado aos implantes de gestrinona, a alta incidência de efeitos adversos androgênicos

Submetido:
19/08/2022

Aceito:
15/09/2022

1. Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador, BA, Brasil.
2. Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

Conflitos de interesse:
Nada a declarar.

Autor correspondente:
Andréa Nogueira
Rua Dr. Augusto Viana, s/n, Canela,
40110-060, Salvador, BA, Brasil
andrearaila@gmail.com

Como citar:
Rodrigues AR, Morais RV, Magalhães LP, Britto RL, Brito MB. Implantes com gestrinona: suas controvérsias. *Femina*. 2022;50(9):532-4.

em mulheres chilenas, como acne e hipertricose, além de prurido e cefaleia, sugere limitações ao seu uso.

A gestrinona por via oral (em cápsulas gelatinosas com 2,5 mg), por sua vez, foi registrada por duas empresas em 1996 e 2003 na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com os nº 113000223 e 109740173, com indicação para o tratamento da endometriose. Em 2008 e 2015, entretanto, a gestrinona teve seu registro vencido/cancelado no Brasil.⁽⁸⁾

Em uma busca direcionada na plataforma PubMed, com os termos “gestrinona” ou “R2323”, foram obtidos 241 trabalhos, sendo 128 deles voltados para a endometriose. Se adicionarmos o termo “implantes” e retirarmos a palavra “oral”, resultam 19 estudos, e apenas nove deles são de fato sobre implante de gestrinona (via subdérmica). Eles são subdivididos em: quatro estudos experimentais (em coelhas,^(2,4) ratas⁽⁵⁾ e macacas⁽⁶⁾), quatro ensaios clínicos^(3,7,9,10) e uma revisão.⁽¹¹⁾ Além do número escasso de estudos publicados sobre esse tema, eles são antigos (1975-2008) e possuem baixo rigor metodológico.

É válido ressaltar que os trabalhos publicados sobre gestrinona oral não podem ser extrapolados para via subcutânea, uma vez que possuem propriedades de farmacocinética e farmacodinâmica individualizadas. Além disso, não há estudos conclusivos sobre dose de segurança, dose-resposta e exames certificados sobre taxas de absorção, distribuição ou eliminação que respaldem o uso seguro dos implantes recentemente comercializados. Assim, no mundo científico atual, o qual se desenvolve atrelado às normas da medicina baseada em evidências, estudos sobre validação do índice de Pearl, fatores de risco, uso a longo prazo e monitorização de efeitos colaterais são essenciais para proporcionar clareza das informações e, principalmente, segurança do seu uso às pacientes.

Em meio a diversas controvérsias em torno dos implantes de gestrinona, seu uso cresceu exponencialmente no Brasil e se popularizou como “*chip da beleza*”. Deve-se destacar que, apesar de muitas vezes ser assim referido por alguns setores da mídia, bem como por alguns profissionais de saúde, esse termo é inadequado e equivocado, por alguns motivos. O primeiro deles se dirige ao próprio nome, uma vez que se trata de um implante, inserido por via subcutânea na região glútea da paciente, não podendo, assim, ser considerado um *chip*. Além disso, os trabalhos direcionados à gestrinona não contemplam desfechos estéticos, como a palavra “*beleza*” sugere.⁽¹²⁾ Por “não haver medicamentos contendo o insumo farmacêutico ativo gestrinona com registro sanitário válido no Brasil”, a Anvisa, por meio do Diário Oficial da União, publicou a Resolução nº 4.378, em 22/12/2021, na qual proibiu a propaganda de todos os produtos que tenham a gestrinona com princípio ativo, independentemente da via, por meio de ações de fiscalização.⁽¹³⁾

Diante da escassez de estudos de segurança e da fragilidade metodológica dos trabalhos sobre implantes de gestrinona, associados à crescente procura para fins estéticos e sem validação científica, diversas entidades médicas se pronunciaram de forma assertiva. A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), a partir das Comissões Nacionais de Climatério, Planejamento Familiar e Endometriose, a Associação Médica Brasileira (AMB) e a Sociedade Brasileira de Endometriose e Ginecologia Minimamente Invasiva emitiram parecer no qual não recomendam o uso de implantes de gestrinona para o tratamento de endometriose ou outros fins, como desempenho físico e estético.^(14,15) Por outro lado, a via oral do antiprogesterônio foi incluída no Consenso de Endometriose da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia⁽¹⁶⁾ como opção terapêutica para tratamento de sintomas dolorosos associados à endometriose, porém chama-se a atenção para o uso com cautela pela escassez de dados e falta de estudos controlados com placebo.

São notórias as controvérsias, assim, sobre o uso de implantes de gestrinona, bem como sobre suas implicações para a prática médica e segurança das pacientes. Ansiamos por estudos com rigor metodológico que possam avaliar a segurança, dose-resposta, benefícios, indicações, contraindicações e efeitos colaterais a longo prazo para o uso da via subdérmica de gestrinona.

REFERÊNCIAS

- Gao X, Wu E, Chen G. Mechanism of emergency contraception with gestrinone: a preliminary investigation. *Contraception*. 2007;76(3):221-7. doi: 10.1016/j.contraception.2007.05.089
- Lobo VL, Soares JM Jr, Simões MJ, Simões RS, Lima GR, Baracat EC. Does gestrinone antagonize the effects of estrogen on endometrial implants upon the peritoneum of rats? *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(4):525-30. doi: 10.1590/s1807-59322008000400019
- Coutinho EM, Da Silva AR, Carreira CM, Chaves MC, Adeodato Filho J. Contraceptive effectiveness of Silastic implants containing the progestin R-2323. *Contraception*. 1975;11(6):625-35. doi: 10.1016/0010-7824(75)90059-1
- Giu Y, Huang S, Wu X. [Effects of gestrinone on experimental endometriosis in rabbits]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1995;30(12):735-7. Chinese.
- Quereda F, Barroso J, Acien P. Individual and combined effects of triptoreline and gestrinone on experimental endometriosis in rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;67(1):35-40. doi: 10.1016/0301-2115(96)02435-9
- Bahgat MR, Atkinson LE. Contraceptive steroid administration by subdermal implants: serum concentrations of R-2323, estrogen and progesterone in rhesus monkeys. *Contraception*. 1977;15(3):335-45. doi: 10.1016/0010-7824(77)90119-6
- Alvarez F, Robertson DN, Montes de Oca V, Sivin I, Brache V, Faundes A. Comparative clinical trial of the progestins R-2323 and levonorgestrel administered by subdermal implants. *Contraception*. 1978;18(2):151-62. doi: 10.1016/0010-7824(78)90090-2
- Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta por medicamentos [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=5097>

9. Diaz S, Pavez M, Quniteros E, Robertson DN, Croxatto HB. Clinical trial with subdermal implants of the progestin R-2323. *Contraception*. 1977;16(2):155-65. doi: 10.1016/0010-7824(77)90083-x
10. Croxatto HB, Diaz S, Pavez M. Clinical chemistry in women treated with progestogen implants. *Contraception*. 1978;18(4):441-50. doi: 10.1016/0010-7824(78)90028-8
11. Coutinho E. Clinical experience with implant contraception. *Contraception*. 1978;18(4):411-27. doi: 10.1016/0010-7824(78)90026-4
12. Manica D, Nucci M. Sob a pele: implantes subcutâneos, hormônios e gênero. *Horiz Antropol*. 2017;23(47):93-129. doi: 10.1590/S0104-71832017000100004
13. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE nº 4.768, de 22 de dezembro de 2021. Adotar a(s) medida(s) preventiva(s) constante(s) no anexo. *Diário Oficial da União* [Internet]. 23 dez 2021 [cited 2022 Feb 20]. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-4.768-de-22-de-dezembro-de-2021-369770930>
14. Posição das Comissões Nacionais Especializadas de Climatério e de Anticoncepção da Febrasgo sobre implantes hormonais [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 20]. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1312-posicao-das-comissoes-nacionais-especializadas-deanticoncepcao-e-climaterio-da-febrasgo-sobre-implantes-hormonais>
15. Posicionamento sobre gestrinona da Comissão Nacional Especializada em Endometriose da Febrasgo e Sociedade Brasileira de Endometriose e Cirurgia Minimamente Invasiva [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 18]. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1362-posicionamento-sobre-gestrinona-da-comissao-nacional-especializada-em-endometriose-da-febrasgo-sociedade-brasileira-de-endometriose-e-cirurgia-minimamente-invasiva>
16. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009