

Efeitos do Implante Subdérmico de Acetato de Nomegestrol sobre o Metabolismo de Carboidratos, Lipoproteínas Séricas e Função Hepática

The Effects of Nomegestrol Acetate Subdermal Implant on Carbohydrate Metabolism, Serum Lipoproteins and on Hepatic Function

Ione Barbosa¹, Elsimar Coutinho¹, Célia Athayde¹,
Oladapo Ladipo¹, Sven-Eric Olsson², Ulf Ulmsten²

RESUMO

Objetivos: avaliar variações de peso corporal, pressão arterial, glicemia em jejum, HbA1C, insulina, colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicérides, TGO, TGP, GGT e bilirrubina em mulheres usuárias de um implante único, subdérmico, de Silástico, contendo 55 mg ($\pm 10\%$) de acetato de nomegestrol, durante dois anos.

Métodos: dezoito voluntárias saudáveis e em idade reprodutiva, que desejavam fazer uso de anticoncepcionais e não apresentavam contra-indicações para o uso de contracepção hormonal, participaram deste estudo. Todas as mulheres foram avaliadas antes do início do tratamento e a seguir, acompanhadas por um período de dois anos. Ao final do primeiro ano, as cápsulas foram retiradas e novas cápsulas foram inseridas.

Resultados: o peso corporal aumentou de $54,9 \pm 1,5$ kg na admissão para $55,3 \pm 2,0$ kg no 12º mês de uso ($p < 0,05$), e para $56,0 \pm 2,7$ kg no 24º mês de uso. Registrou-se discreto aumento da pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, no mês 12 ($p < 0,01$). No mês 24, a pressão arterial não era significativamente diferente dos valores de admissão. Todos os valores estiveram dentro dos limites da normalidade. Insulina, HbA1C, LDL-C e GGT permaneceram inalterados durante os vinte e quatro meses de uso do implante. Diminuição significativa do colesterol total ($p < 0,05$) foi observada no 3º mês e de HDL-C ($p < 0,01$) no 6º mês. Observou-se aumento significativo de triglicérides ($p < 0,05$) apenas no 12º mês. Todas as alterações de lipoproteínas foram inconsistentes, e os valores estiveram dentro dos limites da normalidade. Aumentos significativos dos níveis de glicemia em jejum ($p < 0,05$ e $p < 0,01$) foram observados respectivamente no 3º e no 6º mês. Diminuições significativas da TGO ($p < 0,05$, $p < 0,01$ e $p < 0,05$) foram observadas respectivamente no 6º, 18º e 24º mês e da TGP

¹ Universidade Federal da Bahia, Maternidade Climério de Oliveira, Salvador, Bahia, Brasil;

² Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de Uppsala, Akademiska Sjukhuset, 75185 Uppsala, Suécia

Correspondência:

Ione C Barbosa

Maternidade Climério de Oliveira, Universidade Federal da Bahia

Rua do Limoeiro nº 1

40055-150 - Salvador, Bahia, Brasil.

Tel: (071)243 0003; Fax (071)243 9153

Trabalho publicado em Contraception 1995; 52: 111-4 e republicado em português com autorização da Elsevier Science Inc.

($p < 0,05$) no 18º mês. Somente se observou aumento significativo de bilirrubina ($p < 0,05$) no 3º mês de uso do implante. Todas estas variações permaneceram dentro dos limites da normalidade.

Conclusões: *esses resultados demonstraram que, dentro dos limites da normalidade, as variações de glicemia em jejum não se correlacionam às alterações dos níveis de insulina. As alterações discretas em lipoproteínas séricas, TGO, TGP e bilirrubina foram transitórias. Não foram observados efeitos clínicos em lipoproteínas, metabolismo de carboidratos, níveis de insulina e função hepática entre as usuárias por dois anos.*

PALAVRAS-CHAVE: *Contracepção. Contraceptivos injetáveis. Progesterona. Metabolismo de carboidratos. Função hepática.*

Introdução

Diversos autores têm investigado a extensão das possíveis alterações do metabolismo de carboidratos com diferentes tipos e dosagens de esteróides nos contraceptivos orais combinados^{6,7}. Uma revisão de Realine e Goldzieher¹⁴ concluiu que permanece sem comprovação a existência de uma relação entre contraceptivos e cardiopatia coronariana. Adams et al¹ estudaram a influência de dois tipos de esteróides contraceptivos sobre o grau de aterosclerose coronariana, aórtica, carotídea e ilíaco-femural em macacos *Cynomolgus* com hiperlipoproteinemia moderada, induzida por dieta. Não se encontrou nenhuma diferença na extensão de aterosclerose em aorta abdominal, artérias carótidas ou artérias femorais, que pudesse ser associada ao tratamento. Clarkson et al³ demonstraram que na realidade, os macacos *Cynomolgus*, sob alto risco de aterosclerose em razão das suas concentrações plasmáticas de lípidos, se beneficiaram com o tratamento contraceptivo oral em termos do grau da aterosclerose, indicando que esse efeito é mais do que uma simples alteração da relação entre lípidos plasmáticos e aterosclerose. Estudos anteriores demonstraram a ocorrência de alterações do metabolismo de carboidratos durante trinta meses de uso de implantes subdérmicos de nomegestrol. No entanto, as alterações observadas nos níveis de glicose e insulina determinados após teste de tolerância à glicose oral estavam dentro dos limites da normalidade^{10,11}.

Estudos anteriores com acetato de nomegestrol administrado por via oral na dose de 5 mg por dia, durante seis meses, não demonstraram efeitos adversos sobre lípidos e glicemia. Observou-se, no entanto, um aumento da antitrombina IV,

mas nenhum efeito significativo no plasminogênio e fibrinogênio².

O implante de acetato de nomegestrol é um novo contraceptivo de ação prolongada, derivado da 19-nor-progesterona⁴. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos biológicos deste implante no metabolismo dos carboidratos, nas lipoproteínas, na função hepática, no peso corporal e na pressão arterial.

Materiais e Métodos

Dezoito voluntárias em idade reprodutiva foram incluídas neste estudo. Todas as participantes eram mulheres saudáveis, sem contra-indicação ao uso da contracepção hormonal. Todas as mulheres usaram contraceptivos não-hormonais por no mínimo seis meses, antes da inserção do implante. As mulheres tinham em média $23,0 \pm 0,9$ anos (18-31) e paridade média de $0,9 \pm 0,2$ (0-3).

Os implantes (Norplant[®]) foram manufaturados com tubos de dimetilpolissiloxano de padrão médico (Silástico) número de catálogo 602-265 da Dow Corning (Midland, MI). Os implantes foram confeccionados com segmentos de tubo medindo 39 mm de comprimento total (35 mm preenchidos) e 2,4 mm de diâmetro. Os tubos de Silástico foram preenchidos com 55 mg ($\pm 10\%$) de acetato de nomegestrol (3,20-oxo-6-metil-17- α -acetoxi-19-norpregna-4,6-dieno; Theramex, França) cristalino e finamente pulverizado, e selados em ambas as extremidades com adesivo silástico de padrão médico tipo A. Os implantes foram esterelizados em autoclave, e após anestesia intradérmica com procaína a 2%, realizou-se para cada participante a inserção subcutânea de uma única cápsula na região glútea.

Amostras de sangue venoso para as dosagens pré-implante foram coletadas em jejum entre 8h00 e 8h30, em duas ocasiões antes da inserção do implante. Após a inserção do implante, coletaram-se amostras de sangue no primeiro, terceiro, sexto e décimo-segundo mês. Ao final de um ano, as cápsulas foram removidas e realizou-se a inserção de uma nova cápsula em cada uma das quinze mulheres que desejavam continuar no estudo. Duas mulheres mudaram de cidade no décimo mês de uso de Uniplant®, e uma mulher solicitou a retirada do implante no décimo-primeiro mês por desejar engravidar. Após a inserção do novo implante, coletaram-se amostras de sangue em jejum a cada seis meses. As amostras de sangue foram centrifugadas, e o soro separado para a dosagem de insulina, lipoproteínas e enzimas hepáticas. Para as determinações de glicemia em jejum, coletou-se o sangue em frascos contendo fluoreto-oxalato. Para a dosagem de HbA1C (hemoglobina glicosilada), o sangue foi coletado em frascos contendo EDTA. Os níveis de glicose e HbA1C foram analisados imediatamente. Para as dosagens de glicose, colesterol total, HDL-C, triglicérides, HbA1C, GGT e bilirrubina foram utilizados *kits* comerciais da Labtest Diagnóstica (Belo Horizonte, Brasil); para as de LDL-C utilizou-se um *kit* comercial dos Laboratórios Wiener, de Rosario, Argentina; TGO e TGP foram analisadas utilizando-se *kits* comerciais da Doles Reagentes, de Goiânia, Brasil. A insulina foi determinada por radioimunoensaio de fase sólida, utilizando-se um *kit* comercial da Diagnostic Products Corporation, de Los Angeles, Califórnia, EUA, com sensibilidade de 1,2 UI/l e coeficiente de variação entre ensaios de 7,3%.

A pressão arterial e o peso corporal foram medidos antes da colocação do implante, no primeiro, sexto, décimo-segundo, décimo-oitavo e vigésimo-quarto mês de uso de Uniplant®.

Para a comparação estatística, usou-se o teste *t* de Student para grupos pareados. Os valores são apresentados como média ± E.P.

Resultados

Os valores médios da glicemia em jejum, HbA1C e insulina são apresentados na Tabela 1. A glicemia em jejum aumentou significativamente no 3º e no 6º mês de uso ($p < 0,05$ e $p < 0,01$ respectivamente), porém se manteve dentro dos limites da normalidade. Nenhuma alteração significativa foi observada nos níveis de HbA1C e insulina durante os vinte e quatro meses de uso do implante.

Os valores médios de colesterol total, HDL-C, LDL-C e triglicérides durante 24 meses de uso são apresentados na Tabela 2. Observou-se diminuição significativa do colesterol total no terceiro mês ($p < 0,05$). Os níveis de HDL-C diminuíram significativamente no 6º mês ($p < 0,01$), ao passo que os de LDL-C permaneceram inalterados. Os triglicérides aumentaram significativamente no décimo segundo mês ($p < 0,05$). Todos os valores permaneceram dentro dos limites da normalidade.

Tabela 1 - Níveis de glicose, HbA1C e Insulina (em jejum) antes da inserção e após 1, 3, 6, 12, 18 e 24 meses de uso de implante de nomegestrol, médias e E.P.

	Glicose (mg/dl)	HbA1C (%)	Insulina (μUI/ml)
Valores de referência	70-100	5.3-8.0	2-25
Mês 0	80.7 ± 2.8	7.3 ± 1.5	13.9 ± 1.3
Mês 1	83.1 ± 3.3	7.2 ± 0.1	11.28 ± 1.1
Mês 3	88.5 ± 1.6*	7.2 ± 1.8	15.1 ± 1.9
Mês 6	92.5 ± 2.6**	6.8 ± 2.0	13.4 ± 1.3
Mês 12	88.2 ± 2.7	6.9 ± 1.9	11.8 ± 1.3
Mês 18	82.9 ± 4.9	7.2 ± 0.3	14.9 ± 2.7
Mês 24	84.0 ± 3.2	7.2 ± 0.2	15.0 ± 2.0

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ em comparação com os valores de admissão.
E.P. – erro padrão

Tabela 2 - Dosagens de colesterol, HDL-C, LDL-C e triglicérides, antes da inserção e após 1, 3, 6, 12, 18 e 24 meses de uso de implantes de nomegestrol, médias e E.P.

	Colesterol (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	Triglicérides (mg/dl)
Valores de referência	132-260	35-55	<140	<150
Mês 0	188.5 ± 8.8	48.3 ± 2.7	100.2 ± 9.3	78.2 ± 6.6
Mês 1	175.5 ± 7.2	42.6 ± 2.9	97.4 ± 8.9	67.8 ± 9.4
Mês 3	171.3 ± 6.2*	47.5 ± 4.8	77.9 ± 8.2	65.6 ± 5.4
Mês 6	172.2 ± 9.1	39.3 ± 2.5**	81.3 ± 10.6	70.3 ± 7.9
Mês 12	162.2 ± 9.4	45.6 ± 2.1	110.5 ± 9.6	102.7 ± 5.4*
Mês 18	167.7 ± 14.2	44.2 ± 5.9	96.7 ± 9.9	74.4 ± 11.1
Mês 24	160.8 ± 9.2	48.4 ± 2.5	89.3 ± 8.2	74.0 ± 10.5

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ em comparação aos valores de admissão.

Os níveis médios de TGO, TGP, GGT e bilirrubina são apresentados na Tabela 3. Observou-se diminuição significativa dos níveis de TGO no sexto ($p < 0,05$), décimo oitavo ($p < 0,01$) e vigésimo quarto mês ($p < 0,05$). A TGP diminuiu

significativamente no décimo oitavo mês ($p < 0,05$). Não se observaram alterações significativas nas dosagens de GGT durante os vinte e quatro meses de uso de nomegestrol. Os níveis de bilirrubina aumentaram significativamente no terceiro mês ($p < 0,05$). Porém, todos os níveis ficaram dentro dos limites da normalidade.

O peso corporal aumentou de $54,9 \pm 1,5$ kg na admissão para $55,3 \pm 2,0$ kg aos 12 meses ($p < 0,05$) e para $56,0 \pm 2,7$ kg aos 24 meses de uso (Tabela 4). No mês 24, o peso corporal foi determinado apenas em doze mulheres, o que explica não se haver observado diferença significativa. Para a comparação estatística, utilizou-se o teste *t* de Student para grupos pareados.

Tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica, apresentaram aumento somente no mês 12 ($p < 0,01$). No mês 24, a pressão arterial não era significativamente diferente dos valores de admissão. Todos os níveis ficaram dentro dos limites da normalidade durante todo o período do estudo (Tabela 4).

Tabela 3 - Função hepática (dosagens de TGO, TGP, GGT e bilirrubinas) antes da inserção e após 1, 3, 6, 12, 18 e 24 meses de uso de implante de nomegestrol, médias e E.P.

	TGO (UI/l)	TGP (UI/l)	GGT (UI/l)	Bilirrubina (mg/dl)
Valores de referência	1.9-17.3	1.9-15.4	5.0-27.0	0.3-1.3
Mês 0	10.7 ± 1.2	8.7 ± 1.6	16.5 ± 2.1	0.8 ± 0.08
Mês 1	10.6 ± 1.2	9.6 ± 1.0	20.8 ± 2.1	0.8 ± 0.08
Mês 3	8.8 ± 0.7	8.0 ± 0.9	19.1 ± 1.2	$1.0 \pm 0.10^*$
Mês 6	$7.1 \pm 0.8^*$	6.2 ± 0.8	16.6 ± 1.8	0.7 ± 0.11
Mês 12	8.1 ± 0.8	8.1 ± 1.1	14.8 ± 0.6	0.8 ± 0.03
Mês 18	$5.3 \pm 0.4^{**}$	$4.0 \pm 0.4^*$	22.1 ± 2.4	0.7 ± 0.08
Mês 24	$6.0 \pm 0.6^*$	4.9 ± 0.7	19.9 ± 2.3	0.7 ± 0.07

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ em comparação aos valores de admissão.

Tabela 4 - Peso corporal e pressão arterial antes da inserção e após 12 e 24 meses de uso de implante de nomegestrol, médias e E.P.

	Peso (kg)	T.A. sistólica (mmHg)	T.A. diastólica (mmHg)
Mês 0	$54,9 \pm 1,5$	$97,2 \pm 1,8$	$65,6 \pm 1,4$
Mês 12	$55,3 \pm 2,0^*$	$106,0 \pm 2,5^{**}$	$72,0 \pm 1,7^{**}$
Mês 24	$56,0 \pm 2,7$	$104,4 \pm 3,4$	$66,7 \pm 3,6$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Discussão

Os resultados deste estudo são tranquilizadores em relação aos parâmetros examinados e no que diz respeito à segurança no uso prolongado do implante de acetato de nomegestrol. Estudos anteriores haviam demonstrado que este implante é um contraceptivo eficaz por um ano⁴. Muito embora alguns estudos sugiram que os baixos níveis de HDL-C na mulher correlacionam-se ao aumento de incidência de coronariopatia^{8,9}, tais achados não foram confirmados por Adams et al, que demonstraram não haver correlação entre níveis de HDL-C e aterosclerose coronariana¹. A diminuição de HDL-C observada nas usuárias só foi encontrada no sexto mês de uso, e todos os níveis estavam dentro dos limites da normalidade. Essa observação não tem significado clínico uma vez que foi um achado isolado em um período de vinte e quatro meses de uso da medicação.

Há relatos conflitantes quanto aos efeitos dos implantes de progestagênio de ação prolongada, sobre o metabolismo dos carboidratos. Lithell et al demonstraram que os níveis glicêmicos não se elevam durante o tratamento contínuo com levonorgestrel¹². Konje et al encontraram um aumento significativo dos níveis de glicemia em jejum após seis e doze meses de uso de implantes de levonorgestrel¹¹. A elevação da glicemia em jejum em usuárias de implante de nomegestrol só foi observada no terceiro e no sexto mês, durante vinte e quatro meses de uso, achados estes, que não foram consistentes. Nossas observações, portanto, estão de acordo com estudos anteriores em usuárias de acetato de nomegestrol oral².

O aumento de bilirrubina só foi observada no terceiro mês, em um total de vinte e quatro meses. A diminuição de TGO e TGP observada foi transitória. Todos os níveis ficaram dentro dos limites da normalidade.

A administração de hormônios esteróides sexuais pode acarretar modificações metabólicas importantes, tais como alterações do metabolismo das lipoproteínas e modificações hemostáticas^{5,13}. Diversos estudos têm demonstrado que as alterações do metabolismo causadas pelos progestagênios são dependentes tanto da dose quanto da classe de progestagênios^{15, 16}.

Neste estudo, o uso de nomegestrol esteve associado a alterações leves e inconsistentes de glicemia em jejum, lipoproteínas séricas e enzimas hepáticas durante vinte e quatro meses de observação. Apenas alterações discretas e transitórias do metabolismo das lipoproteínas foram induzidas pelo seu uso em comparação com as modificações observadas com os derivados da 19-nor-testosterona.

Nossos achados estão de acordo com estudos anteriores em mulheres usando 5 mg diários de acetato de nomegestrol oral por seis meses².

Os resultados do presente estudo não revelaram alterações bioquímicas adversas em voluntárias que usaram o implante por dois anos, indicando que o implante contendo nomegestrol é um contraceptivo de ação prolongada seguro.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado pela Fundação Rockefeller dentro do programa South-to-South. Gostaríamos também de agradecer o apoio financeiro do fundo de planejamento familiar da Universidade de Uppsala, Suécia.

SUMMARY

Objective: to evaluate variations in body weight, arterial blood pressure, fasting glucose, HbA1C, insulin, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglycerides, SGOT, SGPT, GGT and bilirubin in women bearing a single subdermal Silastic implant containing 55 mg ($\pm 10\%$) of nomegestrol acetate during two years.

Methods: eighteen healthy volunteers of reproductive age who desired to use anticonceptive drugs and who did not present contraindications to hormonal contraception participated in the study. All women were investigated before starting treatment and were followed-up for two years. At the end of the first year the capsules were inserted.

Results: body weight increased from 54.9 ± 1.5 kg at admission to 55.3 ± 2.0 kg at 12 months of use ($p < 0.05$) and from 56.0 ± 2.7 kg at 24 months of use. There was a slight increase in arterial blood pressure, both systolic and diastolic, at month 12 ($p < 0.01$). At month 24, the arterial blood pressure was not significantly different from the values at admission. All values were within the normal range. Insulin, HbA1C, LDL-C and GGT remained unchanged during the use of the implant. A significant decrease in total cholesterol ($p < 0.05$) was observed in the third month and of HDL-C ($p < 0.01$) in the sixth month. All lipoprotein alterations were inconsistent and values were within the normal range. Significant increases in fast glucose ($p < 0.05$ and $p < 0.01$) were observed in the third and sixth months, respectively. Significant SGOT decreases ($p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.05$) were observed in months 6, 18 and 24, respectively, and of SGPT ($p < 0.05$) in month 18. Significant bilirubin increase ($p < 0.05$) was observed only in the third month of implant use. All these variations remained within the normal range.

Conclusions: these results show that, within the normal range, fasting glucose variations do not correlate with alterations in insulin levels. The slight serum lipoprotein, SGTO, SGPT and insulin alterations were transient. No clinical effects could be observed regarding lipoproteins, carbohydrate metabolism, insulin levels and liver function among the users during the two years.

KEY WORDS: Contraception. Injectable contraceptive drugs. Progesterone. Carbohydrate metabolism. Liver function.

Referências

- Adams MR, Clarkson TB, Konitnik DR, Nash HA. Contraceptive steroid and coronary artery atherosclerosis in cynomolgus macaques. **Fertil Steril** 1987;47:1010-8.
- Basdevant A, Pelissier C, Conard J, Degrelle H, Guyene TT, Thomas JL. Effects of nomegestrol acetate (5mg/d) on hormonal, metabolic and hemostatic parameters in premenopausal women. **Contraception** 1991;44:6:599-602.
- Clarkson TB, Slively CA, Morgan TM, Konituik DR, Adams MR, Kaplan JR. Oral contraception and coronary artery atherosclerosis of cynomolgus macaques. **Obstet Gynecol** 1990; 75:217.
- Coutinho EM. One year contraception with a single subdermal implant containing nomegestrol acetate (Uniplant). **Contraception** 1993;47:97-105.
- Elkik F, Basdevant A, Jackanicsz TH, Guy-Grand B. Contraception in hypertensive women using a vaginal ring delivering estradiol and levonorgestrel. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;63:29-35.
- Gaspard UJ. Metabolic effects of oral contraceptives. **Am J Obstet Gynecol** 1987;157:1029-41.
- Gaspard UJ, Lefebvre PJ. Clinical aspects of the relationship between oral contraceptives, abnormalities in carbohydrate metabolism and the development of cardiovascular disease. **Am J Obstet Gynecol** 1990;163:334-43.
- Gordon DJ, Rifkind BM. High density lipoprotein - the clinical implications of recent studies. **N Engl J Med** 1990; 321:1311-6.
- Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. **Am J Epidemiol** 1990;131:32-47.
- Konje JC, Otolorin EO, Ladipo OA. Changes in carbohydrate metabolism during 30 months on Norplant®. **Contraception** 1991; 44:163-71.
- Konje JC, Otolorin EO, Ladipo OA. The effect of continuous subdermal levonorgestrel (Norplant) on carbohydrate metabolism. **Am J Obstet Gynecol** 1992;166:15-9.
- Lithell H, Weiner E, Vessby B, Johansson ED. Effects of continuous levonorgestrel treatment (subcutaneous capsules) on lipoproteins and carbohydrate metabolism in fertile women. **Ups J Med Sci** 1983;88:103-8.
- Nikkila EA, Tikkanen MJ, Kuusi I. Effects of progestins on plasma lipoprotein and heparin releasable lipases. In: Progesterone and Progestins. CW Bardin, E Milgrom, P Mauvais-Jarvis, editors. **New York: Raven Press, 1983. p. 411-20.**
- Realine JP, Goldzieher JW. Oral contraceptives and cardiovascular disease. A critique of epidemiological studies. **Am J Obstet Gynecol** 1985;152:729.
- Shaaban MM, Elvan SI, Abdalla SA, Dawish HA. Effect of subdermal levonorgestrel contraceptive implants, Norplant®, on serum lipids. **Contraception** 1984;30:413-19.
- Spellacy WN. Carbohydrate metabolism during treatment with oestrogen, progestogen and low-dose oral contraceptives. **Am J Obstet Gynecol** 1982;142:732-4.