

Estetrol/Drospirenone – an advance on CHC with ethinyl estradiol? Estetrol/Drospirenona – um avanço em relação à CHC com etinilestradiol?

Fátima Palma¹, Amália Pacheco², Ana Rosa Costa³, Cláudio Rebelo⁴, Teresa Bombas⁵

Departamento de Medicina Materno-fetal, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central,
Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa – Nova Medical School, Lisboa

Abstract

Combined hormonal contraception (CHC) is one of the most widely used contraceptive methods worldwide. Issues related to safety, particularly the thromboembolic risk, are under constant evaluation. Estetrol/drospirenone combination (E4/DRSP) is an effective combined oral contraceptive (COC) with a stable and regular bleeding profile, favourable effect on skin and good weight control. It has less impact on prothrombotic factors than combinations with ethinylestradiol (EE), with a potentially better safety profile, that needs to be confirmed in population-based studies.

Keywords: Contraception; Combined oral contraception; Combined hormonal contraception.

Resumo

A contraceção hormonal combinada (CHC) é um dos métodos contraceptivos mais utilizados em todo o mundo. As questões relacionadas com a segurança, particularmente o risco tromboembólico (TE), estão em permanente avaliação. A combinação estetrol/drospirenona (E4/DRSP) é um contraceptivo oral combinado (COC) eficaz, com um perfil de hemorragia estável e regular e efeito favorável na pele e no controlo do peso. Tem menor impacto nos fatores pró-trombóticos que as combinações com etinilestradiol (EE), o que configura um perfil de maior segurança, que importa confirmar em estudos de base populacional.

Palavras-chave: Contraceção; Contraceção oral combinada; Contraceção hormonal combinada.

INTRODUÇÃO

A contraceção oral é, sem dúvida, um dos métodos contraceptivos mais utilizados, em particular pelas mulheres portuguesas¹. A introdução do etinilestradiol (EE) na contraceção hormonal combinada (CHC), na década de 60, constituiu um avanço considerável quanto à segurança quando comparado com o estrogénio então usado, o mestranol². A segurança tem sido uma

preocupação constante, particularmente no que concerne ao risco tromboembólico venoso e arterial (TEV/TEA).

A evolução da CHC tem como objetivo encontrar soluções contraceptivas de eficácia elevada, que aumentem a segurança e otimizem os benefícios não-contracetivos. Neste sentido, procurou-se minimizar o impacto da CHC nos fenómenos de TEV/TEA com a redução progressiva da dose de EE, otimizando a

1. Serviço de Medicina Materno Fetal, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central; Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa – Nova Medical School.

2. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar e Universitário do Algarve, Faro.

3. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar e Universitário de São João, Porto.

4. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos.

5. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

segurança e o controlo do ciclo. O uso de progestativos mais seletivos foi outra linha de abordagem, com o objetivo de garantir uma eficácia contraceptiva elevada e aumentar os benefícios não-contracetivos. Todavia, a utilização dessas combinações contraceptivas foi questionada quando se verificou que as mesmas doses de EE associadas a progestativos mais androgénicos (por exemplo, o levonorgestrel – LNG) eram as que otimizavam a segurança (menos eventos tromboticos), mas eram as que menos garantiam os benefícios não-contracetivos, nomeadamente na pele^{3,4}.

O E4, um estrogénio descoberto por Diczfalusy e colaboradores em 1965⁵, é sintetizado exclusivamente pelo fígado fetal durante a gravidez e é produzido industrialmente para uso clínico a partir de fontes vegetais⁶. Este estrogénio tem um mecanismo de ação singular, sendo simultaneamente agonista do recetor de estrogénio-alfa (RE α) nuclear e antagonista do RE α membranar⁷, o que o caracteriza como um estrogénio nativo com atividade tecidual seletiva (NEST na sigla inglesa)⁸. Esta atividade seletiva resulta em ações estrogénicas na inibição da ovulação, proliferação do endométrio e do epitélio vaginal, uma ação muito menos marcada no epitélio mamário que o estradiol e significativamente mais ligeira que o EE a nível hepático e vascular⁹⁻¹¹.

A combinação E4 com a DRSP tem sido estudada como contraceptivo oral combinado (COC), apresentando um perfil eficaz de ação contraceptiva e maior segurança¹². O primeiro estudo em humanos com E4, por via oral, mostrou uma supressão significativa da secreção da hormona folículo-estimulante (FSH) e da hormona luteinizante (LH), critérios basilares para a função contraceptiva¹³. Os ensaios clínicos de fase II confirmaram que a associação E4/DRSP provoca uma supressão efetiva da ovulação^{12,14}, um padrão hemorrágico favorável¹⁵ e um impacto limitado nos parâmetros endócrinos, metabólicos e hemostáticos¹⁶⁻²¹. Adicionalmente, esta associação mantém a proliferação endometrial em níveis adequados, havendo um equilíbrio entre a ação proliferativa induzida pelo E4 e a atividade secretora induzida pela DRSP, que se traduz clinicamente na descamação do endométrio e consequente perda hemática/incidência de spotting.

O COC com E4/DRSP é atualmente comercializado com a designação Nextselis® nos Estados Unidos da

América (EUA) e Drovelis® ou Ludisika® na Europa²², sob a forma de comprimido de toma única diária, no regime de 24/4 (24 comprimidos com 15 mg E4 e 3 mg de DRSP, e 4 placebo), com indicação aprovada para contraceção oral.

Este artigo apresenta os resultados de uma revisão da literatura sobre as propriedades terapêuticas, eficácia, tolerância e segurança do COC com E4/DRSP aprovado na Europa e nos EUA.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura com base numa pesquisa bibliográfica em diferentes bases de dados como a EMBASE, MEDLINE e PubMed de 1946 a janeiro de 2023. A seleção foi efetuada com base na informação disponível no abstract. Os dados relevantes sobre ensaios clínicos também foram pesquisados. As palavras-chave utilizadas foram estetrol e drospirenona. Apenas foram consideradas publicações em língua inglesa ou portuguesa. Foram revistos 31 artigos, nos quais se fundamenta a construção deste manuscrito.

EFICÁCIA CONTRACETIVA E CONTROLO DE CICLO

Desde o primeiro estudo de exposição do E4 em ratos do sexo feminino verificou-se que esta molécula apresenta uma ação contraceptiva significativa²³. Seguiram-se vários estudos, entre os quais dois ensaios clínicos de fase II, que levaram à identificação da combinação de 15 mg E4 com 3 mg de DRSP como a mais favorável no controlo de ciclo e perfil de hemorrágico¹⁵. A eficácia do COC 15 mg E4/DRSP 3 mg foi avaliada em dois ensaios clínicos internacionais de fase III com braço único [E4 FREEDOM] conduzidos nos EUA/Canadá²⁴ e Europa/Rússia²⁵. Em ambos os estudos, esta combinação apresentou-se como um COC eficaz, com um índice de *Pearl* (IP), de 0.44 no estudo europeu, 2.65 no estudo americano e 1,52 (95% IC 1,04-2,16) após análise conjunta das 3.027 mulheres com idades entre 16 e 35 anos, incluídas nos 2 estudos. O IP é habitualmente mais alto nos EUA que nos países europeus, por razões culturais e locais²⁶.

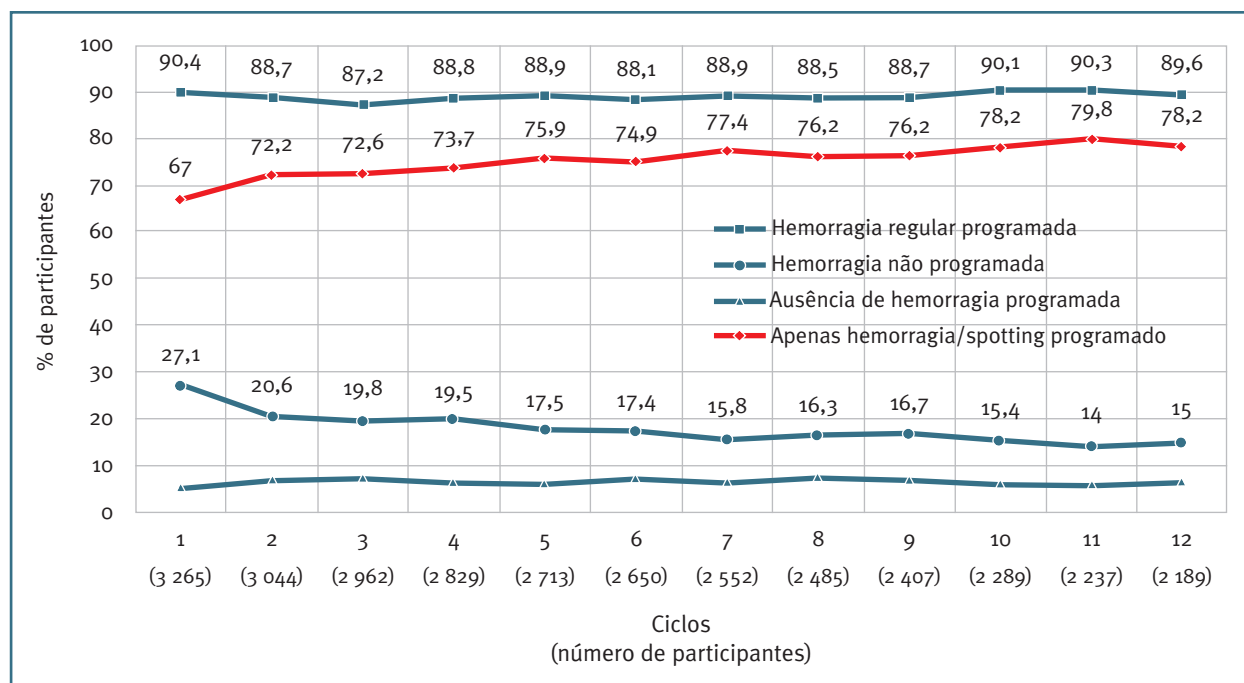


FIGURA 1. Percentagem de participantes que relataram hemorragia regular programada, hemorragia não programada, ausência de hemorragia programada e apenas hemorragia ou *spotting* programado por ciclo durante o uso de contraceção oral com E4/DRSP. Note-se que o resultado não perfaz 100% em cada ciclo, porque as participantes podem relatar perda hemorrágica programada e *spotting* não programado no mesmo ciclo e, portanto, serão contadas duas vezes²⁷.

A análise conjunta dos resultados do ensaio clínico de fase III validam E4/DRSP como um COC eficaz para a globalidade das mulheres, mas também nos subgrupos estratificados por idade, história prévia de utilização de contraceção hormonal e IMC²⁶.

Nos dois ensaios clínicos avaliados, os períodos de hemorragia de privação e perda hemorrágica não programada (tipo *spotting*) mantiveram-se estáveis durante a utilização de E4/DRSP na maioria das mulheres^{22,24}. Foram observados padrões de hemorragia cíclica durante a fase placebo dos ciclos de tratamento de 24/4 dias, com duração média de 4 a 5 dias. A análise agregada dos dados dos dois ensaios demonstrou que a maioria das participantes (87,2 - 90,4%) experienciaram hemorragias regulares programadas. A frequência de hemorragia não programada ou eventos de *spotting* foi de 27,1% no ciclo 1, com tendência a ser menos frequente a partir do ciclo 5, mas a incidência foi sempre inferior a 17,5% (Figura 1)²⁷. Contudo, no estudo EUA/Canadá, a proporção de mulheres que relataram que ausência de sangramento programado foi maior no

ciclo 3 (18,0%), baixando para 13,3% no ciclo 12 [19]. No estudo Europa/Rússia, o relato de ausência de hemorragia de privação foi sempre igual ou inferior a 10% durante todos os ciclos de tratamento²². Neste mesmo estudo, o perfil de hemorragia das participantes não foi aparentemente afetado pela idade, nem pelo uso prévio de contraceção hormonal²⁵, porém, a falta de *compliance* no tratamento e o IMC superior afetaram o padrão menstrual durante a utilização de E4/DRSP²⁷.

Face aos dados disponíveis é possível associar o uso do COC com 15 mg E4/DRSP 3 mg a uma menor taxa de hemorragia não-programada e ausência de hemorragia programada, em comparação com as opções atualmente disponíveis no mercado, nomeadamente com as pílulas progestativas no mesmo regime 24/4²⁸.

PERFIL DE TOLERÂNCIA E SEGURANÇA

Ao longo dos estudos clínicos realizados, o tratamento com E4/DRSP foi, em geral, bem tolerado, com baixas

taxas de efeitos indesejáveis reportados²². O relato de qualquer efeito indesejável foi registado por 50,5% das participantes no estudo realizado na Europa/Rússia e 53,8% no estudo realizado na América do Norte²⁴⁻²⁶, dos quais apenas 29% foram considerados associados ao tratamento.

A análise conjunta dos ensaios de fase III (Europa/Rússia e América do Norte), incorporando 3.417 mulheres, reiterou que os eventos indesejáveis mais frequentes são a hemorragia uterina anormal (4,7%), o acne (3,3%) e a cefaleia (3,2%)²⁷. Durante esses estudos, seis mulheres (0,05%) descontinuaram o uso de E4/DRSP devido a enxaquecas graves enquanto uma participante descontinuou devido a hipercaliemia. Este evento poderá ter ocorrido devido às propriedades anti-mineralocorticóides da DRSP, todavia a maioria dos casos de hipercaliemia foi de gravidade leve e transitória. Adicionalmente, nove mulheres (0,3%) do estudo realizado na América do Norte descontinuaram o uso de E4/DRSP devido a depressão. A incidência de depressão (relacionada ao tratamento ou qualquer evento) no estudo Europa/Rússia foi inferior a 2%²². De salientar que o perfil de segurança observado nestes estudos foi consistente com o demonstrado com o uso de outros COCs²².

Apenas foram relatados 3 casos (0,1%) de eventos indesejáveis graves relacionados com o tratamento, nomeadamente 1 caso de agravamento da depressão, 1 caso de TEV e 1 caso de gravidez ectópica, este último foi igualmente uma falha do método. O tratamento foi interrompido nos últimos dois casos²⁷. O evento de TEV ocorreu durante o quarto ciclo de uso de E4/DRSP, numa mulher com 32 anos e histórico de uso prévio de contraceção hormonal. Este evento foi resolvido sem sequelas após tratamento anticoagulante²².

Existe uma relação entre o grau de estimulação hepática pelo componente estrogénico e o risco de TEV/TEA²⁹. É, por isso, importante que se procurem novas soluções contraceptivas que não tenham impacto hepático significativo de modo a controlar o risco TE, o que é essencial atendendo que um evento tromboembólico associado à contraceção é sempre motivo de alarme³⁰. Devido à singularidade do seu metabolismo, E4 apresenta um impacto reduzido na função hepática, na medida em que após a primeira passagem hepática não induz a produção de metabolitos ativos

que se mantenham em circulação, o que redundará num aumento mais ligeiro das proteínas hepáticas e menor inibição das enzimas do citocromo P450, em contraste com moléculas como o EE e mesmo o estradiol (E2)^{7,31}. Em combinação com a DRSP, o uso de E4 demonstrou nos ensaios clínicos um efeito reduzido nas lipoproteínas e nos níveis da globulina transportadora de hormonas sexuais (na sigla inglesa, SHBG) e, não induziu alterações nos fatores associados à hormona de crescimento^{20,21}.

No que respeita à interferência nos fatores de coagulação o E4, em contraste com o EE, tem um menor impacto na produção de trombina³². A combinação E4/DRSP mostrou, em estudos de fase II, um perfil de risco favorável para TEV, com baixo impacto na cascata de coagulação ao nível de distintos marcadores de hemostase, dos quais se destacam os fragmentos 1 e 2 da protrombina, trombina, proteína S e rácio normalizado de sensibilidade à proteína C ativada – nAPCsr)¹⁸. *Douxifils* e col., num estudo publicado em 2020 comparou o impacto nos parâmetros hemostáticos de três combinações contraceptivas, duas com o mesmo progestativo na mesma dose – 15 mg E4/DRSP 3 mg vs 20 mcg EE/DRSP 3 mg – e uma terceira com 30 mcg EE/150 mcg de LNG, tendo concluído que as alterações nos fatores de coagulação após o tratamento com 6 ciclos de E4/DRSP foram menores ou semelhantes às observadas com a combinação EE/LNG. Foram verificadas alterações mais pronunciadas com a combinação EE/DRSP o que suporta a hipótese de que o efeito dos COCs nos fatores de coagulação é mediado principalmente pelo componente estrogénico (Figura 2)³³. Além disso, E4/DRSP tem também menor impacto sobre a SHBG, um biomarcador que reflete a estrogénicidade total de um estroprogestativo, também apontado como indicador do risco de TEV, embora seja insensível para coagulopatias hereditárias³³.

A meta-análise realizada por *De Bastos* e col. em 2013 com projeção do risco relativo de TEV para diversas combinações contraceptivas fundamentada no rácio normalizado de sensibilidade à proteína C ativada (nAPCsr), serviu de base à projeção de risco da combinação E4/DRSP alicerçada nos mesmos critérios. Podemos verificar que o risco de 15 mg E4/DRSP 3 mg é significativamente inferior à associação com EE/DRSP e equivalente ou inferior à combinação EE/LNG. Esta

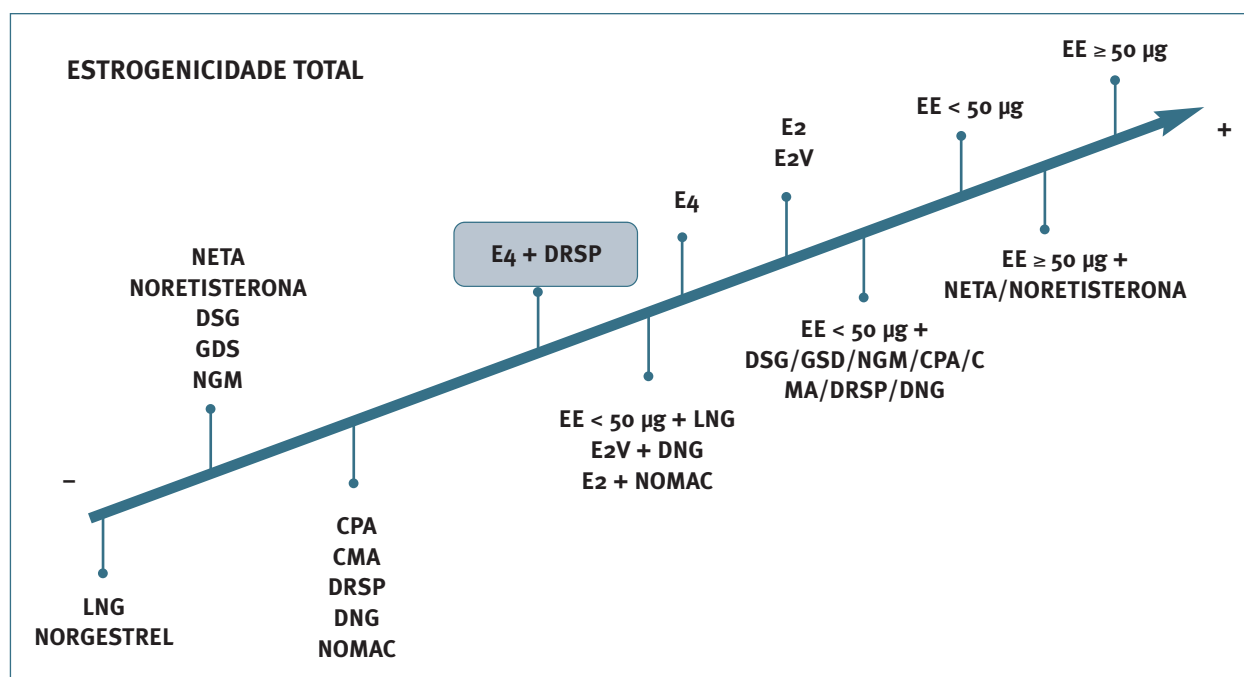


FIGURA 2. Escala de estrogenicidade dos contraceptivos hormonais. CMA, acetato de clormadinona; CPA, acetato de ciproterona; DNG, dienogeste; DRSP, drospirenona; DSG, desogestrel; EE, etinilestradiol; E2, estradiol; E2V, valerato de estradiol; E4, estetrol; GSD, gestodeno; LNG, levonorgestrel; NETA, acetato de noretisterona; NGM, norgestimato; NOMAC, acetato de nomegestrol. Figura adaptada de Morimont et al. (2021)².

combinação é a pilula de referência quanto ao risco de TEV, revelando assim um risco relativo inferior de TEV (Figura 3)^{22,34}. O E4 posiciona-se, assim, como alternativa de estrogénio mais segura que o EE²⁹. Contudo, são necessários estudos de fase IV para validar clinicamente o menor potencial trombótico associado a E4/DRSP.

O impacto no metabolismo ósseo é sempre uma preocupação acrescida quando consideramos o uso de estrogénios, particularmente em jovens, atendendo ao possível impacto na formação óssea. Os estudos com E4/DRSP revelaram que esta combinação promove o equilíbrio entre a reabsorção óssea e a formação óssea, mantendo a regulação da densidade mineral óssea²⁰. A interferência na mama é sempre também um aspeto a ter em consideração. Em concentrações terapêuticas, E4/DRSP tem um efeito neutro no risco de cancro da mama³⁵. Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* mostraram uma potência 100 vezes inferiores do E4 em comparação ao E2 na estimulação da proliferação do tecido mamário³⁶. Na presença de E2, o E4 atuou como

antagonista parcial, inibindo a proliferação induzida por este estrogénio nas células epiteliais do tecido mamário humano e o crescimento da glândula mamária em ratinhos³⁶⁻³⁸. O impacto da combinação de E4 com um progestativo demonstrou que E4 combinado ou não com a progesterona ou DRSP não promove o desenvolvimento de células cancerígenas na mama, nem a respetiva disseminação metastática³⁵. Este estudo corrobora os dados previamente publicados que demonstraram que a DRSP, em contraste com os progestativos androgénicos, não estimula a proliferação de células do tecido mamário em modelos animais de oncogénese de cancro da mama com recurso a xenotransplantes³⁹.

Na análise do conjunto de doentes incluídas nos estudos de fase III, verificou-se que a dor e sensibilidade mamária esteve presente em 4% das utilizadoras de E4/DRSP e em apenas 1,6% de todos os ciclos. Esses sintomas ocorreram principalmente nos ciclos 1-3, diminuíram posteriormente até aos ciclos 10-13 e não foram causa de descontinuação do tratamento⁴⁰.

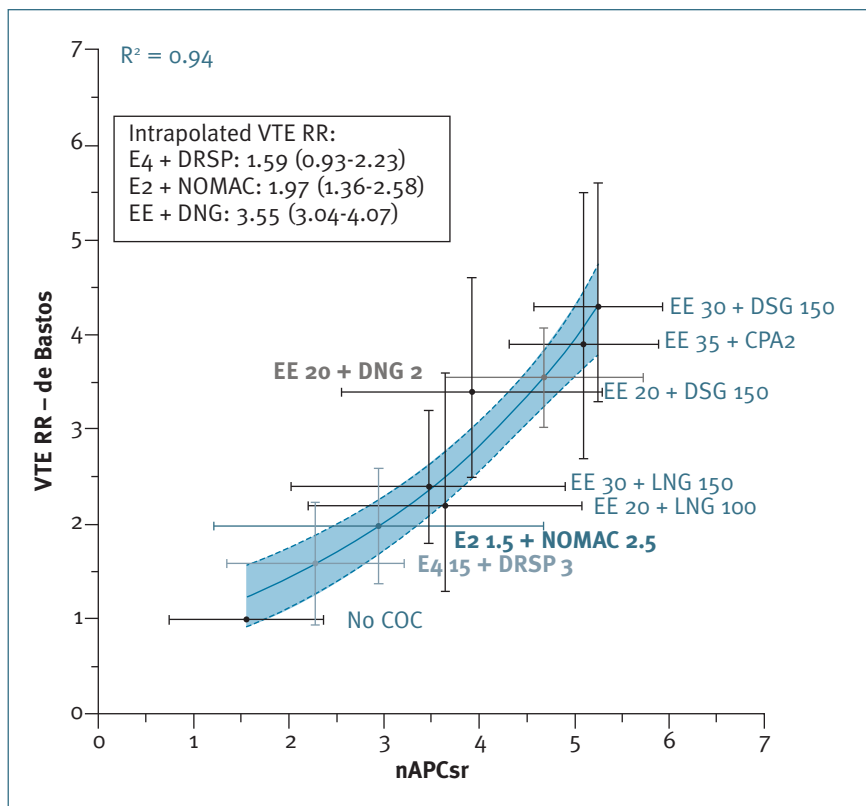


FIGURA 3. Relação entre rácio normalizado de sensibilidade à proteína C ativada (nAPCsr) e o risco relativo de TEV (VTE RR) para as diferentes combinações de contraceptivos orais combinados. Adaptado de Gemzell et al.²², inicialmente desenvolvido por De Bastos et al.³⁴.

BENEFÍCIOS NÃO CONTRACETIVOS

A eficácia contraceptiva é um pressuposto básico, quando a mulher é confrontada com várias opções contraceptivas. A escolha contraceptiva, por esta ou aquela opção, após o aconselhamento, radica nas preocupações sobre segurança (tromboembolismo e cancro da mama) e nos benefícios não contraceptivos (controle do ciclo, da dismenorria e dos sinais de androgenização) e não impacto no peso⁴¹. É imperativo que o grau de satisfação e o perfil de aceitabilidade das formulações contraceptivas sejam estudadas de forma a melhorar, não só a adesão, como também a satisfação das utilizadoras. No caso específico da CHC, este tópico ganha maior relevância atendendo que a adesão é essencial para garantir a efetividade e menor risco de gravidez não planeada.

O estudo FIESTA comparou diferentes grupos de utilizadoras com doses de 15 mg ou 20 mg de E4 com-

binado com 3 mg DRSP ou 150 µg de LNG quanto à aceitabilidade e satisfação, tendo sido também avaliado o bem-estar geral das participantes⁴². O grau de satisfação das utilizadoras das combinações E4/DRSP foi significativamente superior às utilizadoras da combinação de E4/LNG. Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre as pontuações obtidas para os grupos contendo E4/DRSP e valerato de estradiol e dienogest (E2V/DNG)⁴².

Adicionalmente, os dois estudos multicêntricos de fase III, também calcularam o impacto do tratamento no bem-estar físico e psicológico com a combinação E4/DRSP^{24,25}. Ambos os estudos mostraram que o bem-estar geral das participantes se manteve no nível 4, numa escala de 5 pontos (onde 1 é a pontuação mais baixa e 5 a mais alta), após 13 ciclos de utilização em comparação com o início do seu uso. Supletivamente, os sintomas menstruais também foram investigados por uma metodologia similar. Os resultados

mostraram melhorias nos sintomas pré-menstruais, humor e função sexual. Globalmente houve elevada satisfação e mais de 97% das mulheres não reportou redução do desejo sexual⁴². Diferenças mínimas foram detetadas nas utilizadoras que mudaram de outro contraceptivo oral combinado para a combinação E4/DRSP^{25,43}. Estes resultados apontam para uma boa aceitabilidade e um impacto positivo na qualidade de vida das utilizadoras de E4/DRSP. Contudo, são necessários estudos adicionais na vida real, com amostras mais alargadas, para validar estes dados.

As questões relacionadas com a pele são também de grande importância. Após seis ciclos de tratamento, a combinação E4/DRSP induziu reduções similares às verificadas nos grupos de utilizadoras de combinações com EE, nos parâmetros endócrinos relacionados com os androgénios – níveis de androstenediona, sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS), di-hidrotestosterona (DHT), testosterona total e testosterona livre.²¹ O perfil endócrino semelhante entre as combinações de EE ou E4 com drospirenona, sugere que os efeitos anti-androgénicos e de melhoria da acne induzida são semelhantes e decorrem sobretudo da ação do progestativo²⁰.

O impacto no peso foi avaliado, comparando 15E4/DRSP com outras combinações estroprogestativas (E4/LNG e E2V/DNG) tendo-se constatado que a proporção de mulheres com perda de peso de 2 kg foi a mais alta para 15E4/DRSP e menor para 15E4/LNG, concluindo-se que o impacto sobre o peso é favorável⁴².

CONTRACEÇÃO VERDE

O impacto dos estrogénios nos ecossistemas é uma preocupação crescente, em particular nos sistemas aquáticos, como se constata do facto da União Europeia (UE) ter incorporado o estriol, estradiol e EE na lista de compostos sob vigilância⁴⁴. As análises ecotoxicológicas mostram um aumento exponencial da concentração de estrogénios nos ecossistemas terrestres. Os estrogénios, designadamente o E1, o E2 e o EE, podem induzir, mesmo em baixas concentrações ambientais, efeitos nocivos sobre o sistema endócrino e imunitário de algumas espécies animais. Entre outras consequências descritas numa ampla gama de espécies (mo-

luscus, crustáceos, peixes, aves e mamíferos), os estrogénios reduzem o crescimento dos peixes, afetam o desenvolvimento de características sexuais secundárias e a formação de ovotestis em machos. Os valores médios de estrogénios nas águas Portuguesas foram de ≈ 13 ng/L para E1, ≈ 12 ng/L para E2 e ≈ 15 ng/L para 17- α -etinilestradiol, (EE2), o que de acordo com os estudos *in vivo* são quantidades capazes de causar efeitos disruptivos em animais aquáticos e mesmo em humanos⁴⁵.

O E4 diferencia-se do EE e do estradiol quanto ao impacto ambiental, pois o seu metabolismo não produz resíduos metabolicamente ativos. Os estudos de avaliação de risco ambiental com estetrol, incluindo um estudo alargado sobre a reprodução numa geração de peixe *medaka* japonês, indicaram que a exposição ambiental prevista ao estetrol não afetará o ecossistema aquático⁴⁶. Um estudo recentemente publicado reforçou esta posição, demonstrando que o E4 tem menor impacto do que EE na capacidade reprodutiva de peixes zebra⁴⁷.

CONCLUSÃO

A combinação E4/DRSP é uma solução contraceptiva eficaz inibindo sustentadamente a ovulação e promovendo um perfil de hemorragia estável e regular.

Tem efeitos nos fatores de coagulação menos pronunciados que a combinação EE/DRSP, com realce para o facto de induzir alterações de menor relevância no rácio de sensibilidade à proteína C ativada, reforçando a evidência de que a molécula estrogénica é o agente fundamental no impacto pró-coagulante das combinações hormonais contraceptivas. Estes elementos configuram um avanço no perfil de segurança da CHC, com inclusão do E4 em detrimento do EE, embora estes resultados claramente positivos não dispensem novas avaliações em estudos de base populacional, no decorrer do período de pós-comercialização.

Os benefícios não-contracetivos assegurados por E4/DRSP: controlo do ciclo, hemorragia previsível, ação na pele, no peso e na mama – respondem às exigências das mulheres que optam por CHC, com elevado grau de satisfação.

O menor impacto ambiental do E4, em relação às outras moléculas estrogénicas que incorporam a CHC,

é mais um avanço que vai de encontro às preocupações crescentes com o meio ambiente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Águas F, Bombas T, Pereira D. Evaluation on portuguese women contraceptive practices. *Acta Obs e Ginecológica Port.* 2015;10(3):184-92.
2. Morimont L, Haguët H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(769187).
3. Pacheco A, Costa AR, Lanhosos A, Santos ATA, Rodrigues C, Rebelo C, et al. Consenso sobre Contraceção 2020. 2020.
4. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism. *BMJ.* 2015 May 26;350(h2135).
5. Hagen AA, Barr M, Diczfalusy E. Metabolism of 17 α -oestradiol-4-14C in early infancy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1965;49(2):207-20.
6. Lee A, Syed YY. Estetrol/Drospirenone: A Review in Oral Contraception. *Drugs.* 2022;82(10):1117-25.
7. Coelingh Bennink HJT, Holinka CF, Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. *Climacteric.* 2008; 11 Suppl 1(1):47-58.
8. Foidart JM, Gaspard U, Pequeux C, Jost M, Gordenne V, Tskitishvili E, et al. Unique Vascular Benefits of Estetrol, a Native Fetal Estrogen with Specific Actions in Tissues (NEST). In: *Sex Steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels.* Springer, Cham; 2019. p. 169-95.
9. Holinka CF, Gurple E. In vivo Effects of Estetrol on the Immature Rat Uterus. *Biol Reprod.* 1979 Mar 1;20(2):242-6.
10. Heegaard AM, Holinka CF, Kenemans P, Bennink HJTC. Estrogenic uterovaginal effects of oral estetrol in the modified Allen-Doisy test. *Climacteric.* 2008;11(1):22-8.
11. Abot A, Fontaine C, Buscato M, Foidart JM, Greene GL, Lenfant F, et al. The uterine and vascular actions of Estetrol delineate a distinctive profile of Estrogen Receptor alpha modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med.* 2014; 6(10):1328-46.
12. Duijkers I, Klipping C, Kinet V, Jost M, Bastidas A, Foidart JM. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. *Contraception.* 2021 Mar;106(6):386-93.
13. Visser M, Holinka CF, Bennink HJTC. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric.* 2008;11(1):31-40.
14. Duijkers IJM, Klipping C, Zimmerman Y, Appels N, Jost M, Maillard C, et al. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2015 Nov;20(6):476-89.
15. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception.* 2016;94(4):366-73.
16. Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Bennink HJTC. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric.* 2008;11(1):41-6.
17. Visser M, Foidart JM, Bennink HJTC. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric.* 2008;11(1):64-8.
18. Klufft C, Zimmerman Y, Mawet M, Klipping C, Duijkers IJM, Neuteboom J, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception.* 2017;95(2):140-7.
19. Klufft C, Neuteboom J, Klipping C, Foidart JM, Zimmerman Y, Bennink CH. Oral contraceptive formulations with estetrol as an estrogen, in combination with levonorgestrel or drospirenone, show minor effects on haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2013 Jul;11(2, SI):737.
20. Mawet M, Maillard C, Klipping C, Zimmerman Y, Foidart JM, Bennink HJTC. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2015 Nov;20(6):463-75.
21. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception.* 2021 Jan;103(4):213-21.
22. Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, Douxfils J, Foidart JM, Kubba A, et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2022;27(5):373-83.
23. Bennink HJTC, Skouby S, Bouchard P, Holinka CF. Ovulation inhibition by estetrol in an in vivo model. *Contraception.* 2008 Mar;77(3):186-90.
24. Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception.* 2021;104(3):222-8.
25. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG.* 2022;129(1):63-71.
26. Jensen JT, Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, et al. Pooled efficacy results of estetrol/drospirenone combined oral contraception phase 3 trials. *Contraception.* 2022;116:37-43.
27. Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, et al. Pooled analysis of two phase 3 trials evaluating the effects of a novel combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone on bleeding patterns in healthy women. *Contraception.* 2022;116:29-36.
28. Archer DF, Mansour D, Foidart JM. Bleeding Patterns of Oral

Contraceptives with a Cyclic Dosing Regimen: An Overview. *J Clin Med*. 2022;11(15):4634.

29. Voedisch AJ, Fok WK. Oestrogen component of COCs: have we finally found a replacement for ethinyl estradiol? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2021;33(6):433-9.

30. Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res*. 2020;192:40-51.

31. Visser M, Bennink HJTC. Clinical applications for estetrol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009 Mar;114(1-2, SI):85-9.

32. Morimont L, Jost M, Gaspard U, Foidart JM, Dogné JM, Douxfils J. Low thrombin generation in users of a contraceptive containing estetrol and drospirenone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1):135-43.

33. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020;102(6):396-402.

34. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: Venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3(3):CD010813.

35. Gallez A, Blacher S, Maquoi E, Konradowski E, Joiret M, Primac I, et al. Estetrol combined to progestogen for menopause or contraception indication is neutral on breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(10):2486.

36. Gérard C, Blacher S, Communal L, Courtin A, Tskitishvili E, Mestdagt M, et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol*. 2015;224(1):85-95.

37. Giretti MS, Guevara MMM, Cecchi E, Mannella P, Palla G, Spina S, et al. Effects of estetrol on migration and invasion in T47-D breast cancer cells through the actin cytoskeleton. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:80.

38. Gérard C, Mestdagt M, Tskitishvili E, Communal L, Gompel A, Silva E, et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget*. 2015 Jul;6(19):17621-36.

39. Shamseddin M, Martino F De, Constantin C, Scabia V, Lancelot A, Laszlo C, et al. Contraceptive progestins with androgenic properties stimulate breast epithelial cell proliferation. *EMBO Mol*

Med. 2021 Jul 7;13(7).

40. Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, Weyers S, et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception*. 2022;116:44-50.

41. Palma F, Costa AR, Neves J, Pacheco A, Almeida MC, Bombas T, et al. Perception of oral contraception – do women think differently from gynaecologists? *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2023;28(2):125-31.

42. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, et al. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2017;22(4):260-7.

43. Lete I. Evolución del estrógeno en la anticoncepción hormonal combinada: del etinilestradiol al estetrol pasando por el estradiol. *Clín investig ginecol Obs*. 2022;49(3):100755-100755.

44. Parlamento Europeu. Diretiva 2013/39/UE. *J Of da União Eur*. 2013;2013:1-17

45. Rocha MJ, Rocha E. Estrona, estradiol, etinilestradiol e diclofenac em águas superficiais portuguesas e sua contextualização internacional. *Rev Recur Hídricos*. 2019;40(1):19-39.

46. Resumo de Características do Medicamento Drovelis. 2021;

47. Baekelandt S, Leroux N, Burattin L, Gérard C, Delierneux C, Robert JB, et al. Estetrol has a lower impact than 17 α -ethinylestradiol on the reproductive capacity of zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol*. 2023;259:106505.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores atenderam a todos os critérios de autoria do artigo.

CONFLITO DE INTERESSES

Não existem conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Fátima Palma

E-mail: fatimacpalma@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3498-1594>

RECEBIDO EM: 12/05/2023

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 17/10/2023