

Estetrol clinical efficacy and safety: therapeutic evidence of a novel estrogen

Eficácia e segurança clínica do Estetrol: evidências terapêuticas de um estrogénio inovador

Maria João Carvalho¹, Ana Rosa Costa², Cláudio Rebelo³, Cristina Nogueira-Silva⁴, Maria Amália Pacheco⁵
Teresa Bombas⁶, Fátima Palma⁷

Abstract

Estetrol (E4) is a native fetal estrogen with a distinct pharmacological profile, acting preferentially on alpha estrogen receptors. Estetrol (15 mg) in combination with drospirenone (3 mg) has been recently approved for contraception. The advantage of hormonal combined contraception with estetrol is demonstrated by neutral impact on hemostatic factors, decreased modulation on lipidic parameters which creates a unique safety profile that emphasizes the utility of E4 in clinical practice. Besides, the E4 use for the treatment of menopause related symptoms and for breast and prostate cancer control has been extensively studied.

Keywords: Estetrol, Oral contraceptive, Menopause, Breast cancer.

INTRODUÇÃO

O estetrol (E4) é um estrogénio natural, produzido exclusivamente pelo feto durante a gravidez. Este composto atravessa a placenta até à circulação materna, circulando em concentrações elevadas (0,5 – 1,2 nmol/L)¹, tendo sido identificado pela primeira vez em 1965 em amostras de urina de mulheres grávidas.² Embora a função biológica do E4 seja desconhecida, a produção é atribuída exclusivamente ao fígado fetal por

atividade da enzima 15 α -hidroxilase.³ Esta enzima acopla ao estriol (E3) um grupo hidroxilo, que lhe confere a nomenclatura de E4 e um perfil farmacodinâmico e farmacocinético distinto.⁴

O E4 apresenta reduzida atividade estrogénica e baixa afinidade para os recetores de estrogénio (RE), sendo a respetiva potência biológica 100 vezes inferior à do estradiol (E2).⁵ O E4 partilha com o E2 diferentes funções estrogénicas, demonstradas em modelos animais, tais como proliferação do endométrio e do epitélio vaginal,^{5,6} prevenção da desmineralização óssea,⁷ inibição da ovulação⁸ e prevenção de sintomas vasomotores.⁹ Por outro lado, foi já demonstrado em modelos *in vitro* humano e *in vivo* murino que, comparativamente com o E2, é 100 vezes menos ativo na proliferação de células epiteliais da mama.¹⁰ Simultaneamente, tanto o estriol (E3) como o E4 poderão atenuar a atividade de E2 em tecidos sensíveis ao estrogénio, sendo disto exemplo a ação antagonista no efeito proliferativo do E2 na mama quando E4 é administrado em simultâneo.^{10,11} Estes dados apoiam o E4 como um estrogénio de impacto reduzido sobre a proliferação da glândula mamária¹⁰ e sem estimulação estrogénica dos tecidos hepáticos, características comuns e indesejadas dos respetivos análogos.¹²

1. Assistente Hospitalar, Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Clínica Universitária de Ginecologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCIBR) area of Environment Genetics and Oncobiology (CIMAGO), Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

2. Assistente Hospitalar Graduada, Centro Hospitalar e Universitário de S. João, Porto, Portugal.

3. Assistente Hospitalar Graduado, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal.

4. Assistente Hospitalar do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Braga; Professora Auxiliar da Escola de Medicina da Universidade do Minho; ICVS/3B's Laboratório Associado.

5. Assistente Hospitalar Graduada, Centro Hospitalar e Universitário do Algarve – Hospital de Faro, Faro, Portugal.

6. Assistente Hospitalar Graduada, Serviço de Obstetrícia A. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

7. Assistente Hospitalar Graduada, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Central. Assistente Nova Medical School, Lisboa.

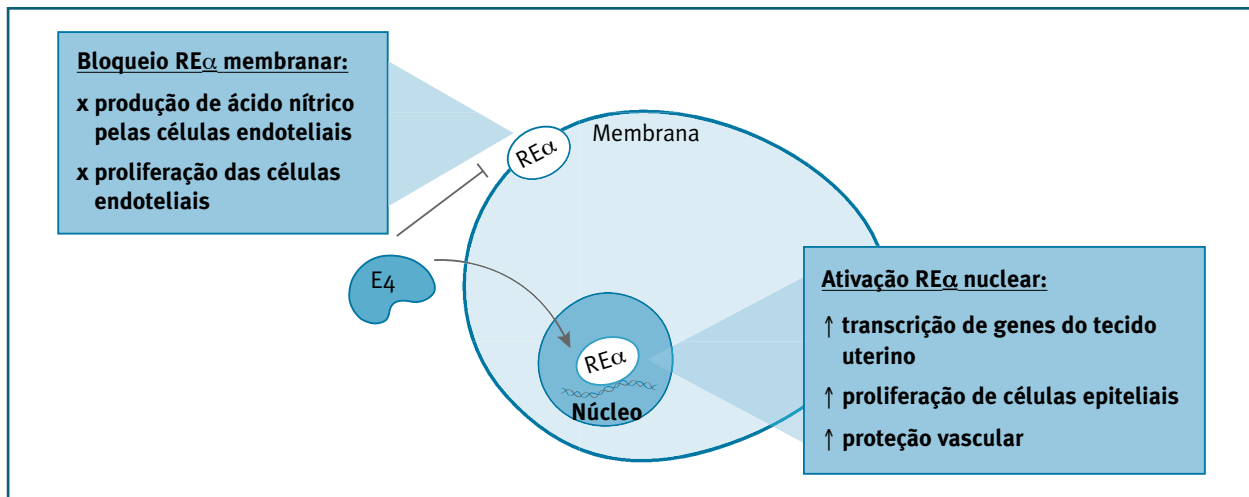


FIGURA 1. Mecanismo de ação do estetrol. O E4 promove simultaneamente a ativação dos receptores de estrogênio (RE) α nucleares e o bloqueio dos mesmos ao nível da membrana. Este mecanismo dual é responsável por uma ação única e seletiva nos tecidos. A ativação nuclear dos RE α estimula a transcrição de genes no tecido uterino, a proliferação de células epiteliais e ainda promove a proteção vascular. Por outro lado, o bloqueio dos RE α da membrana inibe a cascata de sinalização por ela desencadeada, não ativando a produção de ácido nítrico nem a proliferação das células endoteliais.

Apesar da descoberta do estetrol não ter inicialmente despertado interesse na indústria farmacêutica, evidências pré-clínicas recentes destacam-no como um potencial agente farmacológico na contraceção, na terapia hormonal da menopausa e no cancro da mama. Em 2020, a Agência Europeia do Medicamento (EMA na sigla em inglês) aprovou a comercialização do E4 em combinação com a drospirenona (DRSP) como contraceptivo oral combinado (COC). Atualmente, o E4 continua a ser testado como terapia hormonal da menopausa e como tratamento do cancro da mama e da próstata.¹³

FARMACOLOGIA E MECANISMO DE AÇÃO

Os efeitos biológicos dos estrogénios são mediados pela ligação a dois RE, R α e R β . Esta interação provoca alterações conformacionais, dimerização e recrutamento de cofatores para o núcleo, modelando a transcrição de genes-alvo. Os estrogénios também podem atuar de uma forma rápida por ativação de vários RE localizados na membrana plasmática, modulando igualmente a transcrição.¹⁴

O E4 é um estrogénio mais fraco quando comparado com o E2, sendo necessárias doses 100 vezes superior para induzir a modulação seletiva dos RE e a respetiva atividade transcricional.^{15,16} O E4 é dotado de uma capacidade única, promovendo, simultaneamente,

a ativação do RE α nuclear para induzir a transcrição genómica e o bloqueio do RE α membranar responsável por despoletar uma mensagem de transdução rápida no citoplasma (Figura 1).¹⁷ Postula-se que esta dualidade seja a base da ação específica do E4 nos tecidos.

As doses elevadas de E4 estimulam a transcrição de genes no tecido uterino e a proliferação de células epiteliais, duas ações conhecidas do RE α nuclear.^{15,18,19} Montt-Guevera *et al* e Guivarc'h *et al* demonstraram *in vivo* a proteção vascular mediada por RE α nuclear através da ativação pelo E4, repondo a remodelação arterial, controlando o sistema fibrinolítico e a migração de células endoteliais.^{18,20} O E4 medeia ainda a proteção contra fenómenos de tromboembolismo venoso, confirmando a sua ação como agonista do RE α nuclear.²¹ Em contraste, o E4 não promove a produção de ácido nítrico nas células endoteliais, nem acelera a proliferação das mesmas, sendo estes mecanismos mediados pela sinalização estrogénica membranar.²² *In vitro*, o E4 é capaz de exercer atividade antitumoral através da indução da apoptose.^{23,24}

Em comparação com os estrogénios análogos, o E4 possui uma semivida mais longa que o estradiol de 20-28 horas e elevada biodisponibilidade por via oral.²⁵ O metabolismo de E4 nas células hepáticas humanas é lento, apresentando apenas metabolitos residuais e inativos.¹⁶ Os metabolitos de degradação hepática apresentam-se sob a forma de sulfato ou glucorono conju-

gados, não sendo reconvertido em E2 ou E3.²⁶ *In vitro*, o E4 não estimula a síntese nem interage com a globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG)²⁵ e não inibe as enzimas do sistema do citocromo P450, exibindo baixa probabilidade de interação medicamentosa.¹⁶

A elevada seletividade para o RE α , assim como o baixo impacto no metabolismo hepático, parece conferir ao E4 um baixo risco de indução de efeitos adversos. Contudo, desconhece-se a sua toxicidade específica, apenas tendo sido demonstrados efeitos tóxicos em doses muito elevadas derivados da ação estrogénica.¹

UMA NOVA GERAÇÃO DE CONTRACETIVOS ORAIS COMBINADOS (COC)

Os COC contêm, por definição, um estrogénio e um progestativo. Os estrogénios estabilizam o endométrio, regulando a hemorragia uterina, reduzindo o desenvolvimento do folículo e a secreção da hormona folículo-estimulante (FSH). O etinilestradiol (EE) é o estrogénio mais utilizado nos COC e, apesar de estar associado a um padrão menstrual satisfatório, reconhece-se os riscos associados ao seu uso, nomeadamente o aumento de trombose venosa. Uma revisão sistemática da literatura associa todos os COC a um risco ligeiramente aumentado destes eventos (risco relativo de 3,5 face a mulheres que não tomam COC).²⁷ Dado que os COC são um dos métodos contraceptivos mais utilizados, torna-se imperativo o desenvolvimento de COCs mais seguros.

O E4 parece ser uma estratégia eficaz, tolerável e segura a ser incorporada nos COC. De facto, a combinação 15 mg de E4/3mg de DRSP teve parecer positivo por parte da EMA para comercialização na Europa. Os ensaios clínicos publicados que sustentaram esta aprovação encontram-se resumidos no Quadro I. A eficácia contraceptiva clínica da DRSP em combinação com EE foi previamente demonstrada e a sua associação com E4 foi avaliada em dois estudos multicêntricos de fase III.²⁸ O índice de *Pearl* obtido no estudo europeu (NCT02817828) foi de 0,41 (IC de 95%: 0,13-0,96) para a população geral (18 a 50 anos de idade)²⁹ enquanto que no estudo realizado na América do Norte (NCT02817841) o valor foi superior (2,52; IC de 95%: 1,68-3,64).^{30,31} A diferença observada é transversal a outros estudos de contraceção.³²

O primeiro estudo de exposição humana ao E4 por via oral publicado por Visser *et al* mostrou uma su-

pressão significativa da secreção de FSH e da hormona luteinizante (LH), fator fundamental para a função contracetiva.²⁶ No seguimento destes resultados, diferentes doses de E4 (5, 10 ou 20 mg), em combinação com um progestativo [DRSP ou levonorgestrel (LNG)], foram estudadas num ensaio clínico de fase II.³³ O E4 em combinação com DRSP ou LNG inibiu efetivamente a ovulação, não se observando diferenças entre os dois progestativos. A supressão da atividade ovárica e da secreção de gonadotrofinas foi mais pronunciada na dose mais alta administrada de E4 (20 mg). Todos os indivíduos tratados tiveram restauração da ovulação entre 17 e 21 dias após conclusão do tratamento. A espessura endometrial foi comparável entre todos os grupos de tratamento, produzindo um efeito semelhante ao de EE/DRSP.

O E4, ao atuar como um estrogénio de baixa potência, tem efeitos *minor* na função hepática, no metabolismo lipídico, nos parâmetros ósseos e no eixo da hormona de crescimento.³⁴ Quando comparado com EE/DRSP, as diferentes combinações de E4 com um progestativo DRSP ou LNG apresentaram um menor aumento nos níveis séricos de SHBG (E4/LNG: -69,0% a -44,2%, E4/DRSP: 7,9% a +44,5% e EE/DRSP +306,3 \pm 117,7%).³⁴ De salientar que, embora EE/DRSP induza um aumento significativo nos níveis de SBHG e angiotensinogénio (381% e 256%, respetivamente, face ao valor basal), as concentrações de E4 testadas (5 e 10 mg) combinadas com DRSP aumentaram apenas em 25 a 43% estes compostos.³⁵ Não obstante, estas doses testadas reduziram os níveis de D-dímeros e do fragmento 1+2 da protrombina, marcadores moleculares de atividade da coagulação.³⁵

O estudo FIESTA avaliou o padrão hemorrágico, o controlo do ciclo e a satisfação das utilizadoras com quatro combinações diferentes (15 e 20 mg de E4 combinadas com DRSP ou LNG), usando como referência o valerato de estradiol e dienogest (E2V/DNG).^{36,37} A menor dose testada de E4 combinada com DRSP demonstrou ser a mais promissora em termos de padrão hemorrágico e controlo do ciclo menstrual. Imediatamente após o sexto ciclo de toma, a frequência de perda hemática não programada tipo *spotting* e ausência de hemorragia de privação previsível foram as mais baixas neste grupo de tratamento (E4/DRSP) em comparação com o grupo controlo tratado com E2V/DNG (33,8% vs. 47,8% e 3,5% vs. 27,1%, respetivamente).³⁶ A satisfação global mostrou-se maior com a combinação 15 mg E4/DRSP e menor com 15 mg E4/LNG. Igualmente, o bem-estar com a combinação E4/DRSP

QUADRO I. ESTUDOS CLÍNICOS QUE SUPORTAM O USO DE E4 COMO CONTRACETIVO ORAL.

Referência	Tipo de Estudo	Objetivo	Intervenção	Conclusão
Duijkers et al., 2015 ³⁴	Fase II, observacional	Avaliar a eficácia de diferentes doses de E4	5 mg E4/3 mg DRSP (n = 17) 10 mg E4/3 mg DRSP (n = 19) 20 µg EE/3 mg DRSP (n = 20) 5 mg E4/150 µg LNG (n = 18) 10 mg E4/150 µg LNG (n = 17) 20 mg E4/150 µg LNG (n = 18)	O E4 suprimiu eficazmente a atividade ovárica, particularmente quando administrado numa dose diária superior a 10 mg.
Mawet et al., 2015 ³⁵	Fase II, observacional	Determinar as alterações provocadas por E4 na função hepática, no metabolismo de lípidos e nos parâmetros ósseos e do eixo da hormona de crescimento	5 mg E4/3 mg DRSP (n = 17) 10 mg E4/3 mg DRSP (n = 19) 20 µg EE/3 mg DRSP (n = 20) 5 mg E4/150 µg LNG (n = 18) 10 mg E4/150 µg LNG (n = 17) 20 mg E4/150 µg LNG (n = 18)	As combinações que contém E4 têm um efeito limitado na função hepática, no metabolismo de lípidos e nos parâmetros ósseos e do eixo da hormona de crescimento.
Kluft et al., 2017 ³⁶	Fase II, observacional	Estudar o impacto de E4 no perfil hemostático	5 mg E4/3 mg DRSP (n = 15) 10 mg E4/3 mg DRSP (n = 15) 20 µg EE/3 mg DRSP (n = 17)	Ambas as doses de E4 revelaram baixo impacto estrogénico nos parâmetros de coagulação (D-dímeros e fragmento 1+2 da protrombina) em comparação com EE.
Klipping et al., 2021 ³⁸	Fase II, aberto, controlado com 3 braços de estudo	Estudar o impacto de E4 no perfil endócrino e metabólico	15 mg E4/3 mg DRSP (n = 38) 30 µg EE/150 µg LNG (n = 29) 20 µg EE/3 mg DRSP (n = 31)	O uso de E4/DRSP teve efeitos limitados nos parâmetros endócrinos e metabólicos. O efeito provocado no nível das gonadotrofinas, cortisol, globulina de ligação ao cortisol, angiotensinogénio, SHBG e triglicéridos foi menos pronunciado em comparação com produtos contendo EE.
Apter et al., 2016 ³⁹	Fase II, aberto, multicêntrico e aleatorizado	Avaliar eficácia no controlo do ciclo	15 mg E4/3 mg DRSP (n = 79) 20 mg E4/3 mg DRSP (n = 75) 15 mg E4/150 µg LNG (n = 80) 20 mg E4/150 µg LNG (n = 77) E2V/DNG (n = 78)	A combinação 15 mg E4/DRSP demonstrou melhor eficácia do que as restantes testadas neste estudo.
Apter et al., 2017 ⁴⁰	Fase II, aberto, multicêntrico e aleatorizado	Estudar a eficácia e satisfação das mulheres	15 mg E4/3 mg DRSP (n = 79) 20 mg E4/3 mg DRSP (n = 75) 15 mg E4/150 µg LNG (n = 80) 20 mg E4/150 µg LNG (n = 77) E2V/DNG (n = 78)	O presente estudo mostra que 15 mg de estetrol combinado com 3 mg de DRSP está associado a uma alta aceitação e satisfação da utilizadora e a um controlo de peso corporal favorável.

(continua)

QUADRO I. ESTUDOS CLÍNICOS QUE SUPORTAM O USO DE E4 COMO CONTRACETIVO ORAL. (continuação)

Referência	Tipo de Estudo	Objetivo	Intervenção	Conclusão
E4 FREEDOM - Europa ³⁰	Fase III, aberto, multicêntrico de braço único	Avaliação da eficácia por determinação do índice de <i>Pearl</i>	15 mg E4/3 mg DRSP (n = 1577)	Índice de <i>Pearl</i> : 0,41 (IC de 95%: 0,13-0,96) para a população geral (18 a 50 anos de idade)
E4 FREEDOM - América do Norte ³²	Fase III, aberto, multicêntrico de braço único	Avaliação da eficácia por determinação do índice de <i>Pearl</i>	15 mg E4/3 mg DRSP (n = 2148)	Índice de <i>Pearl</i> 2,52 (IC de 95%:1,68-3,64) para a população geral (18 a 50 anos de idade)

DRSP: Drospirenona, E4: Estetrol, EE: Etinilestradiol, IC: Intervalo de Confiança, LNG: Levonorgestrel, SHBG: Globulina Transportadora de Hormonas Sexuais.

revelou-se significativamente melhor do que com a combinação E4/LNG e comparável com E2V/DNG. A elevada percentagem de mulheres que reportou a perda de 2 kg ou mais após o terceiro ciclo de toma de 15 mg E4/DRSP foi apontado como um fator preponderante nesta melhoria, evidenciando que o ganho ponderal é um fator comum para a descontinuação da COC.³⁷

Em paralelo, mais recentemente, dois outros estudos avaliaram o efeito da associação 15 mg E4/DRSP nos parâmetros hemostáticos e endócrinos e compararam-no com as associações de EE/LNG (30 µg EE/150 µg LNG) e EE/DRSP (20 µg EE/3 mg DRSP) por 6 ciclos de 28 dias.^{38,39} Os dados reforçam o impacto neutro da combinação E4/DRSP em diferentes parâmetros metabólicos, comparativamente às combinações contendo EE. Após o sexto ciclo de tratamento, o efeito sobre as gonadotrofinas foi menor com E4/DRSP (FSH: +30,5% e LH: -7,5%) em comparação com o EE/LNG (FSH: -84,0% e LH: -92,0%) ou mesmo com EE/DRSP (FSH: -64,0% e LH: -90,0%). Adicionalmente, o aumento nos níveis de cortisol total (CT) e na globulina de ligação ao cortisol (CLC) foram menores com E4/DRSP (+26,0% e +40,0%, respetivamente) em comparação com EE/LNG (CT: +109,0%, CBG +152,0%) e EE/DRSP (CT: + 107,0%, CBG + 140,0%). A nível hepático, o efeito provocado por E4/DRSP foi menos pronunciado nos níveis de angiotensinogénio (+75,0%) em comparação com EE/LNG (+ 170,0%) e EE/DRSP (+206,5%) e da SHBG (+55,0%), em comparação com EE/LNG (+74,0%) e EE/DRSP (+251,0%). O E4/DRSP não influenciou o metabolismo dos carboidratos e teve um efeito mínimo nos parâmetros lipídicos, destacando-se o aumento dos níveis de triglicéridos em 24,0%

ainda assim menor em comparação com 28,0% e 65,5% provocado, respetivamente, por EE/LNG e EE/DRSP.

A toma de até 20 mg/dia de E4 não provocou alterações significativas nos marcadores de função hepática ou nos parâmetros hemostáticos nos estudos realizados, sugerindo que mesmo doses mais elevadas de E4 não parecem estar associadas a uma maior incidência de eventos tromboembólicos, que são efeitos indesejáveis do E2 e sobretudo do EE. Contudo, são necessários mais estudos para avaliar com rigor a incidência do risco de trombose venosa entre as mulheres que utilizam COC com E4/DRSP.

POTENCIAL EFEITO NO TRATAMENTO DE SINTOMAS ASSOCIADOS À MENOPAUSA

Os sintomas da menopausa têm um efeito depreciativo na qualidade de vida das mulheres. De forma a garantir maior adesão à terapêutica da menopausa, o desenvolvimento de novas terapias eficazes e com melhor perfil de segurança é crucial.

Várias evidências suportam o uso do E4 como terapêutica hormonal da menopausa. A administração oral de E4 em dose única mostrou uma inibição dos níveis plasmáticos de LH dependente da dose (1 a 100 mg de E4).²⁶ Foi também verificada a redução sustentada de FSH por 168 horas no grupo de 100mg de E4 e(não se avaliou FSH nos outros grupos de dose. O E4 revelou-se bem tolerado em todas as dosagens e sem questões de segurança.

Num estudo interventivo de 28 dias reportado por *Coelingh Bennink et al*, incluíram-se 49 mulheres na

pós-menopausa, e mesmo as doses mais baixas de E4 (2 e 10 mg) melhoraram os sintomas vasomotores e o índice citológico de maturação vaginal.⁴⁰ Todavia, foram verificadas alterações dose-dependentes em parâmetros endócrinos (FSH e LH), nos marcadores de remodelação óssea e em níveis de lípidos e de lipoproteínas.⁴¹ O impacto no perfil lipídico e hemostático foi reduzido. Relativamente à eficácia, os efeitos de 10 mg de E4 foram semelhantes aos do grupo controlo (2 mg de E2V). A proliferação do endométrio provocada por 10 mg de E4 foi significativamente superior às 2 mg de E4 e na mesma extensão das mulheres tratadas com 2 mg de E2V.⁴⁰ Desta forma, doses de 10 mg ou superiores de E4 devem ser administradas com recurso a um progestativo para conferir proteção endometrial. Por oposição, a terapêutica isolada com E4 (sem oposição progestativa) em baixas doses (menores que 2 mg) pode ser considerada segura em mulheres não histerectomizadas para contrariar a atrofia vaginal, sintoma comum na menopausa.⁴²

Estes resultados promissores impulsionaram a elaboração de um estudo multicêntrico de fase IIb, com o objetivo de determinar a dose oral mínima de E4 capaz de aliviar os sintomas vasomotores em mulheres na pós-menopausa. Um total de 257 mulheres com idades compreendidas entre os 40 e os 65 anos foram recrutadas, em seis países europeus, e alocadas aleatoriamente a receber placebo ou uma das doses de E4 (2,5, 5, 10 ou 15 mg).⁴³ Contrariamente ao esperado, apenas a dose mais elevada testada (15 mg) provocou uma diminuição significativa na frequência semanal e na gravidade dos sintomas vasomotores associados à menopausa. Após 4 e 12 semanas de tratamento, a frequência semanal de afrontamentos e suores noturnos reduziu significativamente face ao placebo (-66% vs. -49%, $p=0,032$ e -82% vs. -65%, $p=0,022$, respetivamente) assim como a sua gravidade (-0,59 vs. -0,33, $p=0,049$ e -1,04 vs. -0,66, $P=0,049$, respetivamente). Conforme descrito previamente, esta dose de E4 induziu um aumento da espessura do endométrio, o que condicionou a realização de biópsia em 13% das participantes embora, não se tenha verificado nenhum caso de hiperplasia endometrial. Apesar dos resultados aparentemente desanimadores com as doses mais baixas de E4, os autores referem o elevado efeito do ramo placebo no estudo. O tratamento com placebo provocou um declínio percentual médio da frequência de calores e afrontamentos de 65% face ao valor basal, após 12 semanas de tratamento. A eficácia do placebo nos sintomas da menopausa foi estudada por vários auto-

res, sendo dependente das populações e dos anos desde a menopausa. *Freemant et al* demonstra a eficácia do placebo no controlo de sintomas associados à menopausa e uma meta-análise de 85 estudos demonstra que os placebos em estudos que incluem terapêuticas hormonais como comparador são eficazes.^{44,45} Sendo assim, é provável que doses mais baixas de E4 produzam o efeito desejado no controlo dos sintomas da menopausa.

Não obstante, este estudo mostrou que nenhuma das doses administradas modificou significativamente os níveis dos fatores da coagulação em relação à linha de base, mantendo a sensibilidade para a proteína C ativada.⁴⁶ Desta forma, o E4 poderá estar associado a um menor risco de trombose venosa, fortalecendo a sua posição como uma alternativa promissora de tratamento para mulheres na pós-menopausa.

Para definir com rigor o equilíbrio entre a eficácia e a segurança de E4, devem ser considerados estudos de fase III com as doses mais elevadas (15 e 20 mg).^{13,17}

APLICAÇÕES CLÍNICAS ADICIONAIS

As características inovadoras do E4 aumentam as expectativas para a sua aplicação em diferentes áreas terapêuticas. Anteriormente, a administração de estrogénios foi substituída por agonistas da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH) no tratamento endócrino do cancro da próstata, devido a efeitos nefastos no sistema cardiovascular.⁴⁷ Após o tratamento com doses crescentes de E4 (20 a 60 mg/dia) durante 4 semanas (NCT02718378), os voluntários do sexo masculino saudáveis apresentam uma diminuição significativa na quantidade de testosterona total e livre. Acrescenta-se que o impacto do E4 nos parâmetros hemostáticos, lipídicos e de remodelação óssea foi reduzido e dependente da dose. Neste artigo, os autores ressaltam que o efeito, apesar de seguro, pode ser insuficiente na redução dos níveis de testosterona, devendo ser implementado em combinação com análogos de LHRH.⁴⁸

Adicionalmente, *Visser et al* e *Bennink et al* sugerem que o tratamento com E4 previne e trata neoplasias mamárias em função da dose usada em modelo de rato com tumor mamário induzido quimicamente.^{49,50} Na maior dose testada (10 mg/Kg), o E4 mostrou eficácia comparável à da ooforectomia, sendo a citotoxicidade induzida por E4, a justificação mais provável para o efeito observado. Comparativamente a outros estrogé-

nios com atividade mitogénica neste tecido, o E4 possui uma potência de indução de proliferação celular 100 vezes menor do que o E2, e atua como antagonista na presença do E2, atenuando a proliferação e migração induzida pelo E2 em células mamárias.^{15,51-53} A grande diferença com outros estrogénios é novamente a elevada taxa de tolerabilidade, permitindo o uso clínico de E4 em doses elevadas. Os dados pré-clínicos foram confirmados por *Singer et al* num estudo inter-ventivo realizado (NCT00464516) em 15 mulheres na pré e 15 pós-menopausa com cancro da mama positivo para RE.⁵⁴ O E4 teve um efeito pró-apoptótico significativo no tecido tumoral, todavia não foi verificada nenhuma alteração da expressão do marcador de proliferação celular Ki67. Os níveis de FSH diminuíram nas mulheres pós-menopáusicas, enquanto não se verificou efeito nos níveis de LH. O tratamento com E4 diminuiu significativamente a expressão de RE α , que intrinsecamente promove a proliferação celular, e apresentou uma tendência para aumento dos níveis do RE β , cujo efeito é antagonico.

Um estudo com doses crescentes (NCT02718144) mostrou que doses altas de E4 (20, 40 e 60 mg) parecem ser seguras e bem toleradas durante 12 semanas de tratamento, sem toxicidade limitante da dose e com efeitos antitumorais em 5 de 9 doentes com cancro da mama avançado em progressão e resistente a terapêuticas anti-estrogénicas.⁵⁵

CONCLUSÃO

O E4 possui um perfil farmacológico e farmacocinético distinto dos outros compostos pertencentes à classe dos estrogénios. A sua administração tem-se mostrado eficaz e segura nas diversas aplicações clínicas testadas, com particular destaque para a sua ação contraceptiva quando associado à drospirenona (molécula já aprovada para esta indicação terapêutica). A baixa estimulação do tecido mamário, o diminuto impacto carcinogénico e a modesta modelação dos parâmetros lipídicos e hemostáticos, criam um perfil de segurança exclusivo que aumenta a aplicação clínica do E4 oral. No entanto, são necessários estudos clínicos adicionais, de longa duração e com amostras de maiores dimensões, para validar a segurança do E4 e a sua utilidade na terapêutica hormonal da menopausa em doses de 10 a 15 mg por dia com a necessária proteção endometrial nas mulheres com útero, bem como no tratamento oncológico.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bennink FC, Holinka CF, Visser M, Bennink HJTC. Maternal and fetal estretol levels during pregnancy. *Climateric*. 2008;11(1):69-72. doi:10.1080/13697130802056321
2. Hagen AA, Barr M, Diczfalusy E. Metabolism of 17 β -oestradiol-4-14C in early infancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1965;49(2):207-220. doi:10.1530/acta.0.0490207
3. Cantineau R, Kremers P, Degrave J, Gielen JE, Lambotte R. 15-Hydroxylations and 16-Hydroxylations of androgens and estrogens in the human-fetal liver - a critical step in estretol biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1985;22(2):195-201. doi:10.1016/0022-4731(85)90112-8
4. Schwers J, Eriksson G, Wiqvist N, Diczfalusy E. 15 α -hydroxylation: A new pathway of estrogen metabolism in the human fetus and newborn. *BBA - Gen Subj*. 1965;100(1):313-316. doi:10.1016/0304-4165(65)90464-2
5. Holinka CF, Gurple E. In vivo Effects of Estretol on the Immature Rat Uterus. *Biol Reprod*. 1979;20(2):242-246. doi:10.1093/biolreprod/20.2.242
6. Heegaard A-M, Holinka CF, Kenemans P, Bennink HJTC. Estrogenic uterovaginal effects of oral estretol in the modified Allen-Doisy test. *Climateric*. 2008;11(1):22-28. doi:10.1080/13697130701842490
7. Coelingh Bennink HJT, Heegaard A-M, Visser M, Holinka CF, Christiansen C. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estretol in an osteoporosis model. *Climacteric*. 2008;11 Suppl 1:2-14. doi:10.1080/13697130701798692
8. Coelingh Bennink HJT, Skouby S, Bouchard P, Holinka CF, Bennink HJTC, Skouby S, Bouchard P, Holinka CF. Ovulation inhibition by estretol in an in vivo model. *Contraception*. 2008;77(3):186-190. doi:10.1016/j.contraception.2007.11.014
9. Holinka CF, Brincat M, Bennink HJTC. Preventive effect of oral estretol in a menopausal hot flush model. *Climateric*. 2008;11(1):15-21. doi:10.1080/13697130701822807
10. Gérard C, Blacher S, Communal L, Courtin A, Tskitishvili E, Mestdagt M, Munaut C, Noel A, Gompel A, Péqueux C, Foidart JM. Estretol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol*. 2015;224(1):85-95. doi:10.1530/JOE-14-0549
11. Melamed M, Castaño E, Notides AC, Sasson S. Molecular and kinetic basis for the mixed agonist/antagonist activity of estriol. *Mol Endocrinol*. 1997;11(12):1868-1878. doi:10.1210/mend.11.12.0025
12. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. effects on hemostasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(10):1129-1144. doi:10.1080/17512433.2017.1356718
13. Genazzani AR, Gaspard U, Foidart JM. Oral investigational drugs currently in phase I or phase II for the amelioration of menopausal symptoms. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(3):235-247. doi:10.1080/13543784.2019.1572114
14. la Rosa P, Pesiri V, Leclercq G, Marino M, Acconcia F. Palmitoylation regulates 17 β -estradiol-induced estrogen receptor-gradation and transcriptional activity. *Mol Endocrinol*. 2012;26(5):762-774. doi:10.1210/me.2011-1208

15. Abot A, Fontaine C, Buscato M, Solinhac R, Flouriot G, Fabre A, Drougard A, Rajan S, Laine M, Milon A, Muller I, Henrion D, Adlanmerini M, Valera M-C, Gompel A, Gerard C, Pequeux C, Mesdagh M, Raymond-Letron I, Knauf C, Ferriere F, Valet P, Gourdy P, Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA, Lenfant F, Greene GL, Foidart JM, Arnal JF. 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):1328-1346. doi:10.15252/emmm.201404112
16. Visser M, Foidart J-M, Bennink HJTC. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climateric*. 2008;11(1):64-68. doi:10.1080/13697130802050340
17. Reame NK. Estetrol for menopause symptoms: the Cinderella of estrogens or just another fairy tale? *Menopause*. 2020;27(8):841-843. doi:10.1097/GME.0000000000001601
18. Montt-Guevara MM, Palla G, Spina S, Bernacchi G, Cecchi E, Campelo AE, Shortrede JE, Canu A, Simoncini T. Regulatory effects of estetrol on the endothelial plasminogen pathway and endothelial cell migration. *Maturitas*. 2017;99:1-9. doi:10.1016/j.maturitas.2017.02.005
19. Hilgers RHP, Oparil S, Wouters W, Bennink HJTC. Vasorelaxing effects of estetrol in rat arteries. *J Endocrinol*. 2012;215(1):97-106. doi:10.1530/JOE-12-0009
20. Guivarc'h E, Buscato M, Guihot A-L, Favre J, Vessieres E, Grimaud L, Wakim J, Melhem N-J, Zahreddine R, Adlanmerini M, Loufrani L, Knauf C, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS, Foidart J-M, Gourdy P, Lenfant F, Arnal J-F, Henrion D, Fontaine C. Predominant Role of Nuclear Versus Membrane Estrogen Receptor alpha in Arterial Protection: Implications for Estrogen Receptor alpha Modulation in Cardiovascular Prevention/Safety. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13). doi:10.1161/JAHA.118.008950
21. Valera M-C, Noirrit-Esclassan E, Dupuis M, Fontaine C, Lenfant F, Briaux A, Cabou C, Garcia C, Lairez O, Foidart J-M, Payrastre B, Arnal J-F. Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;477:132-139. doi:10.1016/j.mce.2018.06.010
22. Montt-Guevara MM, Giretti MS, Russo E, Giannini A, Mannella P, Genazzani AR, Genazzani AD, Simoncini T. Estetrol modulates endothelial nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:111. doi:10.3389/fendo.2015.00111
23. Abderrahman B, Maximov PY, Curpan RF, Hanspal JS, Fan P, Xiong R, Tonetti DA, Thatcher GRJ, Jordan VC. Pharmacology and Molecular Mechanisms of Clinically Relevant Estrogen Estetrol and Estrogen Mimic BMI-135 for the Treatment of Endocrine-Resistant Breast Cancer (vol 98, pg 364, 2020). *Mol Pharmacol*. 2020;98(4):528. doi:10.1124/molpharm.120.000054
24. Yue W, Verhoeven C, Bennink HC, Wang J, Santen RJ. Pro-Apoptotic Effects of Estetrol on Long-Term Estrogen-Deprived Breast Cancer Cells and at Low Doses on Hormone-Sensitive Cells. *Breast cancer Basic Clin Res*. 2019;13:1178223419844198. doi:10.1177/1178223419844198
25. Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Bennink HJTC. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climateric*. 2008;11(1):41-46. doi:10.1080/13697130701851814
26. Visser M, Holinka CF, Bennink HJTC. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climateric*. 2008;11(1):31-40. doi:10.1080/13697130802056511
27. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: Venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3(3):CD010813. doi:10.1002/14651858.CD010813
28. Grandi G, Del Savio MC, da Silva-Filho AL, Facchinetti F. Estetrol (E4): the new estrogenic component of combined oral contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(4):327-330. doi:10.1080/17512433.2020.1750365
29. E4 FREEDOM (Female Response Concerning Efficacy and Safety of Estetrol/Drospirenone as Oral Contraceptive in a Multi-centric Study) - EU/Russia Study - Study Results - ClinicalTrials.gov. Accessed February 26, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02817828>
30. Creinin MD, Mawet M, Ledant S, Jost M, Foidart JM. P44 Phase 3 clinical trial results of a new combined oral contraceptive with estetrol 15 MG and drospirenone 3 MG. *Contraception*. 2020;102(4):291. doi:10.1016/j.contraception.2020.07.063
31. E4 FREEDOM (Female Response Concerning Efficacy and Safety of Estetrol/Drospirenone as Oral Contraceptive in a Multi-centric Study) - United States/Canada Study - Study Results - ClinicalTrials.gov. Accessed February 26, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02817841>
32. Lobo Abascal P, Luzar-Stiffler V, Giljanovic S, Howard B, Weiss H, Trussell J. Differences in reporting Pearl Indices in the United States and Europe: Focus on a 91-day extended-regimen combined oral contraceptive with low-dose ethinyl estradiol supplementation. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2016;21(1):88-91. doi:10.3109/13625187.2015.1059416
33. Duijkers IJM, Klipping C, Zimmerman Y, Appels N, Jost M, Maillard C, Mawet M, Foidart J-M, Bennink HJTC. 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;20(6):476-489. doi:10.3109/13625187.2015.1074675
34. Mawet M, Maillard C, Klipping C, Zimmerman Y, Foidart J-M, 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;20(6):463-475. doi:10.3109/13625187.2015.1068934
35. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, Klipping C, Duijkers IJM, Neuteboom J, Foidart J-M, Bennink HC. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017;95(2):140-147. doi:10.1016/j.contraception.2016.08.018
36. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart J-M, Bennink HJTC. 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):366-373. doi:10.1016/j.contraception.2016.04.015
37. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart J-M, Bennink HJTC. 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):260-267. doi:10.1080/13625187.2017.1336532

38. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, Jost M, Rosing J, Foidart J-M. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020;102(6):396-402. doi:10.1016/j.contraception.2020.08.015
39. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, Foidart J-M. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. Published online January 2021. doi:10.1016/j.contraception.2021.01.001
40. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, Visser M, Foidart J-M, Gemzell-Danielsson K, Bennink HJTC, Verhoeven C, Zimmerman Y, Visser M, Foidart J-M, Gemzell-Danielsson K. Clinical effects of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women. *Maturitas*. 2016;91:93-100. doi:10.1016/j.maturitas.2016.06.017
41. Bennink HJTC, Verhoeven C, Zimmerman Y, Visser M, Foidart J-M, Gemzell-Danielsson K, Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, Visser M, Foidart J-M, Gemzell-Danielsson K. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study. *Menopause*. 2017;24(6):677-685. doi:10.1097/GME.0000000000000823
42. Rosen T, Bachmann G. Menopausal health: The potential for fetal-placental estrogen use. *Maturitas*. 2016;91:145-146. doi:10.1016/j.maturitas.2016.06.019
43. Gaspard U, Taziaux M, Mawet M, Jost M, Gordenne V, Coelingh Bennink HJT, Lobo RA, Utian WH, Foidart J-M. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. *Menopause*. 2020;27(8):848-857. doi:10.1097/GME.0000000000001561
44. Freeman EW, Ensrud KE, Larson JC, Guthrie KA, Carpenter JS, Joffe H, Newton KM, Sternfeld B, LaCroix AZ. Placebo improvement in pharmacologic treatment of menopausal hot flashes: Time course, duration, and predictors. *Psychosom Med*. 2015;77(2):167-175. doi:10.1097/PSY.000000000000143
45. Li L, Xu L, Wu J, Dong L, Lv Y, Zheng Q. Quantitative analysis of placebo response and factors associated with menopausal hot flashes. *Menopause*. 2017;24(8):932-937. doi:10.1097/GME.0000000000000858
46. Foidart J-M, Lobo RA, Rosing J, Taziaux M, Jost M, Bouvy C, Douxfils J, Gaspard U. Estetrol (E4) is a unique native estrogen that does not modify coagulation markers in postmenopausal women and maintains sensitivity to activated protein C (APC). In: *North American Menopause Society*; 2019. Accessed February 28, 2021. <https://researchportal.unamur.be/en/publications/estetrol-e4-is-a-unique-native-estrogen-that-does-not-modify-coag>
47. Mantia C, Choudhury AD. Transdermal oestrogen for advanced prostate cancer. *Lancet*. 2021;397(10274):556-557. doi:10.1016/S0140-6736(21)00305-6
48. Bennink HJTC, Zimmerman Y, Verhoeven C, Dutman AE, Mensinga T, Klufft C, Reisman Y, Debruyne FMJ. A Dose-Escalating Study With the Fetal Estrogen Estetrol in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3239-3249. doi:10.1210/je.2018-00147
49. Visser M, Kloosterboer HJ, Bennink HJTC. Estetrol prevents and suppresses mammary tumors induced by DMBA in a rat model. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2012;9(1):95-103. doi:10.1515/hmbci-2012-0015
50. Bennink HJTC, Singer C, Simoncini T, Genazzani AR, Holinka CF, Kubista E. Estetrol, a pregnancy-specific human steroid, prevents and suppresses mammary tumor growth in a rat model. *Climateric*. 2008;11(1):29. doi:10.1080/13697130802040325
51. Gérard C, Mestdagt MM, Tskitishvili E, Communal L, Gompel A, Silva E, Arnal J-F, Lenfant F, Noel A, Foidart J-M, Péqueux C. 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;6(19):17621-17636. doi:10.18632/oncotarget.4184
52. Giretti MS, Guevara MMM, Cecchi E, Mannella P, Palla G, Spina S, Bernacchi G, Di Bello S, Genazzani AR, Genazzani AD, Simoncini T. Effects of estetrol on migration and invasion in T47-D breast cancer cells through the actin cytoskeleton. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:80. doi:10.3389/fendo.2014.00080
53. Liu S, Ruan X, Schultz S, Neubauer H, Fehm T, Seeger H, Mueck AO. Oestetrol stimulates proliferation and oestrogen receptor expression in breast cancer cell lines: Comparison of four oestrogens. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2015;20(1):29-35. doi:10.3109/13625187.2014.951997
54. Singer CF, Bennink HJTC, Natter C, Steurer S, Rudas M, Moinfar F, Appels N, Visser M, Kubista E. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis*. 2014;35(11):2447-2451. doi:10.1093/carcin/bgu144
55. Schmidt M, Lenhard H, Hoening A, Zimmerman Y, Krijgh J, Jansen M, Bennink HJTC. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;147(6):1833-1842. doi:10.1007/s00432-020-03472-8

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Maria João Carvalho
E-mail: mariajoaosflcarvalho@gmail.com

RECEBIDO EM: 31/03/2021

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 17/05/2021