

Non-contraceptive benefits of estetrol in combined oral contraception

Benefícios não contraceptivos do estetrol na contraceção oral combinada

Beatriz Campelo¹, Catarina Miranda Silva²
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Abstract

Beyond contraceptive efficacy, combined oral contraceptives have a relevant impact on women's health. Estetrol (E4), an estrogen recently introduced in the market, has emerged as an alternative with distinctive characteristics. Available evidence shows that the E4/drospirenone combination provides predictable cycle control, improvements in menstrual and premenstrual symptoms, and efficacy in the treatment of dysmenorrhea. In addition, it demonstrates a globally neutral metabolic profile and high acceptability among women. Emerging data further suggest a potentially more favorable breast and cardiovascular profile, as well as a lower environmental impact compared to traditional synthetic estrogens.

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

Resumo

Além da eficácia contraceptiva, os contraceptivos orais combinados têm um impacto muito relevante na saúde da mulher. O estetrol (E4), estrogénio recentemente introduzido no mercado, surge como alternativa com características distintivas no panorama da contraceção oral. A evidência demonstra que a associação E4/drospirenona proporciona um controlo menstrual previsível, melhorias nos sintomas menstruais e pré-menstruais e eficácia no tratamento da dismenorreia. Adicionalmente, apresenta um perfil metabólico globalmente neutro e elevada taxa de aceitação. Dados emergentes sugerem um perfil potencialmente mais favorável a nível mamário e cardiovascular, bem como menor impacto ambiental face a estrogénios sintéticos tradicionais.

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

INTRODUÇÃO

O estetrol (E4), estrogénio natural produzido pelo fígado fetal humano^{1,2}, surgiu recentemente como alternativa inovadora na contraceção oral combinada (COC)³, distinguindo-se pelo seu mecanismo

seletivo de ação sobre o recetor de estrogénio alfa (RE α) e por um perfil de segurança potencialmente mais favorável⁴.

Para além da eficácia contraceptiva, os COCs assumem um papel relevante na modulação de múltiplos aspetos da saúde da mulher. O impacto no controlo do ciclo, nos sintomas menstruais, na dor pélvica e em várias dimensões metabólicas e de bem-estar influencia de forma significativa a adesão e a satisfação com o método. Neste contexto, a associação de E4 com drospirenona (DRSP) tem vindo a destacar-se pelo seu perfil

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

2. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal. Serviço de Ginecologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Portugal. Serviço de Obstetrícia-A, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Portugal.

diferenciador, motivando uma análise integrada dos seus efeitos clínicos para além da contraceção^{4,5}.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura de artigos publicados entre 2005 e 2025 em inglês, português e espanhol nas bases de dados PubMed e SciELO. Foi usada a palavra-chave “Estetrol” e, após exclusão de artigos noutras línguas, repetidos, não relevantes para o contexto dos benefícios não contraceptivos ou sem possibilidade de acesso ao texto integral, foram selecionados 39 artigos relevantes.

CONTROLO DO CICLO E PADRÃO HEMORRÁGICO

A previsibilidade do ciclo menstrual é um dos aspetos mais valorizados pelas mulheres que utilizam COCs. Ensaio clínico confirmaram que a associação E4/DRSP assegura um padrão regular e estável de hemorragia, caracterizado por elevada proporção de ciclos com hemorragia programada e baixa frequência de episódios não programados⁶⁻⁸.

Na análise combinada de dois ensaios de fase III, que incluíram 3409 mulheres e 33 815 ciclos, a hemorragia programada foi registada em 87,2% a 90,4% dos ciclos, com duração mediana de quatro a cinco dias. A hemorragia não programada foi mais comum no início do tratamento, ocorrendo em 27,1% das mulheres no primeiro ciclo, reduziu para 20,6% no ciclo 2 e manteve-se $\leq 17,5\%$ a partir do quinto ciclo. Cerca de 66,5% dos episódios de hemorragia não programada corresponderam apenas a *spotting*. Entre 5,8% e 7,8% das mulheres permaneceram em amenorreia, não apresentando qualquer perda hemática durante os ciclos avaliados⁹.

A não adesão à terapêutica aumentou a probabilidade de hemorragia não programada e também de ausência de hemorragia programada. As mulheres com IMC ≥ 30 kg/m² apresentaram mais frequentemente ciclos sem hemorragia programada. Pelo contrário, não se observaram diferenças relevantes entre mulheres que iniciaram contraceção pela primeira vez e aquelas que

trocaram de método. A descontinuação motivada por alterações hemorrágicas foi pouco frequente, cerca de 3%⁹.

A taxa de ausência de hemorragia programada por ciclo, observada em 10% a 13% das mulheres, é comparável à descrita com etinilestradiol (EE) 20 µg/DRSP 3 mg, em regime 24/4 (8-12%), e mais favorável do que a registada com outras combinações, como estradiol (E2) 1,5 mg/acetato de nomegestrol 2,5 mg, em regime 24/4 (18-32%), e valerato de estradiol (E2V) 1/2/3 mg/dienogest (DNG) 2/3 mg, em regime 26/2 (19-24%)⁹.

SINTOMAS MENSTRUAIS E PRÉ-MENSTRUAIS

A associação E4/DRSP demonstrou benefícios significativos no controlo dos sintomas menstruais e pré-menstruais. No ensaio clínico de fase III realizado nos Estados Unidos e Canadá, a avaliação através do *Menstrual Distress Questionnaire* (MDQ) evidenciou, nas participantes que iniciaram contraceção hormonal pela primeira vez, reduções nos *t-scores* médios (indicativos da intensidade global dos sintomas) entre o valor basal e o final do tratamento para a dor menstrual (-3,3), retenção hídrica pré-menstrual (-1,5) e menstrual (-2,0), bem como do humor negativo no período pré-menstrual (-1,2). Todas as diferenças observadas foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$). A análise individual dos sintomas revelou diminuição da intensidade em mais de 40% das participantes, nomeadamente para a dismenorreia, cefaleias, lombalgia, fadiga, mastalgia, edema e sintomas psicológicos como ansiedade, irritabilidade e oscilações do humor. Nas mulheres que transitaram de outros COCs, os *t-scores* permaneceram globalmente estáveis¹⁰.

Resultados semelhantes foram observados no ensaio de fase III realizado na Europa e Rússia. Nas participantes que iniciaram contraceção hormonal pela primeira vez, verificaram-se reduções estatisticamente significativas dos *t-scores* do MDQ, tanto no período pré-menstrual como menstrual, nos domínios da dor (-1,4 e -3,5, respetivamente), da retenção hídrica (-3,3 e -3,4) e do humor negativo (-2,5 e -2,7), todas com $p < 0,01$. Em contraste, nas mulheres que transitaram de outros COCs, não se observaram melhorias

significativas globais, registrando-se apenas um aumento discreto da retenção hídrica pré-menstrual (+1,0; $p = 0,02$) e menstrual (+1,5; $p = 0,003$). A análise individual dos sintomas demonstrou, em mais de 40% das participantes, diminuição da intensidade das cólicas menstruais, lombalgia, fadiga, mastalgia, edema e sintomas psicológicos, sendo a melhoria da cefaleia catamenial mais evidente no grupo das mulheres que transitaram de outros COCs, uma particularidade não descrita no estudo norte-americano¹¹.

DISMENORREIA

A dismenorrea é uma das queixas ginecológicas mais prevalentes entre mulheres em idade reprodutiva, com impacto relevante na qualidade de vida. Para além do efeito contraceptivo, os COCs constituem uma opção terapêutica eficaz na redução da dor menstrual, através da supressão da ovulação e da redução da espessura endometrial, o que se associa a menor produção local de prostaglandinas e a diminuição da contratilidade uterina¹².

Num ensaio clínico, realizado em mulheres com dismenorrea primária e secundária, a associação E4 15 mg/DRSP 3 mg demonstrou superioridade face ao placebo. Após 16 semanas de tratamento, verificou-se uma redução média de 2,3 pontos no *score* total de dismenorrea, com uma diferença entre grupos de 1,4 pontos (IC 95%: 1,8 a 1,0; $p < 0,001$). A taxa de resposta clínica, definida como uma redução ≥ 2 pontos no *score* de dismenorrea, foi significativamente superior no grupo E4/DRSP (64,3%) em comparação com o placebo (28,4%). Adicionalmente, a intensidade da dor pélvica avaliada por escala visual analógica durante o período menstrual diminuiu 44,2 mm no grupo E4/DRSP, valor significativamente superior ao observado com placebo (diferença entre grupos: -25,6 mm; $p < 0,001$). Estes efeitos traduziram-se ainda numa redução significativa da interferência da dor nas atividades diárias e no sono¹².

FUNÇÃO SEXUAL

A função sexual constitui uma dimensão relevante da qualidade de vida para muitas mulheres. A literatura

demonstra que o impacto dos COCs na função sexual é heterogêneo, podendo ocorrer aumento ou diminuição da função sexual numa minoria das mulheres, enquanto a maioria permanece sem alterações relevantes. Numa meta-análise que incluiu 8422 mulheres sob COCs, cerca de 15% reportaram diminuição da libido, sobretudo associada a combinações com doses estrogénicas mais baixas ($EE < 20 \mu g$). Nos ensaios clínicos de fase III com E4 15 mg/DRSP 3 mg, mais de 97% das participantes não reportaram diminuição da libido como efeito adverso. Estes resultados são consistentes com dados comparativos que indicam um perfil globalmente favorável da associação E4/DRSP no domínio da função sexual¹³.

SAÚDE UROGENITAL

O E4 demonstrou atividade estrogénica ao nível do epitélio vaginal em ratos ooforectomizados, promovendo maturação epitelial de forma dependente da dose. Estes achados são compatíveis com um potencial efeito benéfico em contextos de défice estrogénico, como a atrofia vaginal^{1,14}. Contudo, estudos evidenciaram igualmente um efeito proliferativo sobre o endométrio, o que justifica a necessidade de associação com progestativo em mulheres não hysterectomizadas^{1,14,15}.

MAMA

O impacto sobre a mama é uma preocupação relevante na administração de qualquer formulação estrogénica. O E4 apresenta uma ação proliferativa cerca de 100 vezes inferior à do E2 em células epiteliais mamárias normais^{3,4,13}. Em modelos *in vitro* e *in vivo*, com coadministração de E2 e E4, o E4 demonstrou um antagonismo funcional parcial do efeito proliferativo induzido pelo E2, reduzindo a proliferação mamária desencadeada por este estrogénio, por mecanismos dependentes do $RE\alpha$ ^{3-5,13,16}. Em modelos pré-clínicos de cancro da mama, incluindo modelos em roedores, o E4, isolado ou em associação com DRSP, apresentou um impacto globalmente neutro no crescimento tumoral e na disseminação metastática nas doses correspondentes ao intervalo terapêutico, em-

bora se descrevam efeitos pró-tumorais em doses supratêrapias¹⁶. Estes resultados foram corroborados em três modelos pré-clínicos complementares, onde a dose terapêutica de E4 se manteve neutra quanto ao crescimento e metastização, mesmo quando associada a progestativos¹⁷.

ENDOMETRIOSE

A endometriose é uma doença inflamatória crónica, benigna e dependente de estrogénios, caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, associando-se frequentemente a dor pélvica crónica, dismenorreia, dispáreunia e impacto significativo na qualidade de vida das mulheres em idade reprodutiva¹⁸⁻²¹. O E2 desempenha um papel central na implantação e progressão das lesões endometrióticas, através do aumento da produção local de estrogénios e alterações na expressão dos recetores hormonais, nomeadamente predominância do RE β e redução do RE α , associadas a resistência à progesterona²⁰⁻²³. Os contraceptivos hormonais são considerados terapêutica de primeira linha no controlo da doença, pela sua capacidade de reduzir ou suprimir a menstruação e a ovulação. Atendendo ao carácter crónico da endometriose e à necessidade de tratamentos prolongados, o perfil de segurança da terapêutica assume particular relevância²².

Num ensaio clínico, em 162 mulheres japonesas com endometriose, a administração cíclica de E4 15 mg associado a DRSP 3 mg durante 24 semanas demonstrou eficácia significativa na redução da dor pélvica. Observou-se uma diminuição média de 33,2 mm na escala visual analógica da dor mais intensa, com superioridade estatisticamente significativa face ao placebo. As taxas de resposta foram clinicamente relevantes, com reduções $\geq 30\%$ e $\geq 50\%$ da dor em 53,2% e 36,4% das doentes, respetivamente¹⁸.

Para além do controlo sintomático, o tratamento com E4/DRSP associou-se a melhoria dos achados ao exame ginecológico, incluindo redução da dor à mobilização e da limitação da mobilidade uterina. Verificou-se ainda uma diminuição significativa do volume dos endometriomas ováricos¹⁸.

Num estudo comparativo que avaliou diferentes COCs e o DNG em mulheres com dor pélvica crónica

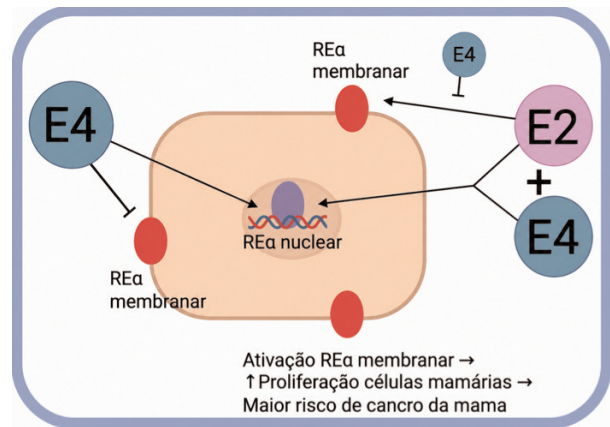


FIGURA 1. Vias de sinalização estrogénica induzidas pelo tratamento com E4 isolado ou pela combinação de E2 e E4, ilustrando a ativação diferencial das vias nuclear e iniciada na membrana, bem como o efeito modulador do E4 sobre a sinalização mediada pelo E2.

associada à endometriose, observou-se uma melhoria significativa da intensidade da dor em todos os grupos terapêuticos ao longo do seguimento de seis meses (análise intragrupo, $p < 0,001$). Na análise intergrupos, as mulheres tratadas com COCs contendo E2 ou E4 apresentaram uma redução superior da dor pélvica crónica quando comparadas com COCs contendo EE, tanto aos 3 meses ($p \leq 0,001$) como aos 6 meses ($p = 0,009$). A associação E4 15 mg/DRSP 3 mg demonstrou uma melhoria da dor semelhante à observada com DNG aos 3 e 6 meses de seguimento, e superior à obtida com COCs contendo E2 aos 6 meses ($p = 0,02$). De igual modo, a redução da dismenorreia e da dispáreunia foi significativamente maior nas mulheres tratadas com COCs contendo E2 ou E4 e com DNG, em comparação com COCs contendo EE ($p \leq 0,001$)²⁴.

MENOPAUSA

Para além da sua utilização já aprovada na COC, o E4 encontra-se em desenvolvimento noutras áreas clínicas, incluindo terapêutica hormonal da menopausa²⁵. Em estudos de fase II/III, o E4 demonstrou eficácia na redução dos sintomas vasomotores, com efeito dependente da dose e resultados mais consistentes com a dose diária de 15 mg. No ensaio E4Relief, esta dose

associou-se a uma diminuição significativa da frequência e intensidade dos sintomas vasomotores quando comparada com placebo, sendo que mais de 80% das mulheres apresentaram uma redução igual ou superior a 75% na sua ocorrência^{6,26}. Verificou-se igualmente melhoria da síndrome geniturinária da menopausa, incluindo alterações favoráveis na citologia vaginal e na sintomatologia associada, sobretudo nas doses mais elevadas^{6,27}. O interesse do E4 neste contexto decorre do seu perfil, que lhe confere um impacto mais limitado nos parâmetros hepáticos e hemostáticos e um efeito mamário descrito como mais discreto em doses terapêuticas. Este conjunto de características sugere uma potencial margem de segurança mais favorável face aos estrogénios clássicos, hipótese que deverá, contudo, ser confirmada por dados clínicos de longo prazo^{6,25,26}.

PELE

A DRSP apresenta propriedades antiandrogénicas, podendo contribuir para a melhoria de manifestações cutâneas associadas ao excesso de androgénios, como o acne. Num estudo randomizado, com duração de seis ciclos, a associação E4 15 mg/DRSP 3 mg associou-se a reduções nos principais marcadores bioquímicos de androgenização, nomeadamente androstenediona (-31%) e testosterona livre (-50%), observando-se também diminuição de sulfato de desidroepiandrosterona, dihidrotestosterona e testosterona total, mantendo-se globalmente dentro dos intervalos de referência. Estas alterações foram semelhantes às observadas nos grupos com combinações com EE, sugerindo que a COC com E4 apresenta um efeito antiandrogénico global comparável, predominantemente mediado pelo progestativo^{5,28}.

OSSO

Um ensaio clínico de fase II em mulheres em idade fértil demonstrou que o E4 se associou a uma redução discreta nos marcadores de remodelação, tanto da formação, avaliada pela osteocalcina, como da reabsorção, medida pelo C-telopéptido. As variações observadas foram semelhantes ou ligeiramente inferiores às registadas com EE/DRSP, mas sem provocar desequilíbrio

entre os dois processos²⁹. Estes sugerem que o E4 preserva o turnover ósseo de forma equilibrada, traduzindo-se num efeito neutro sobre a massa óssea^{29,30}.

Por outro lado, o E4 demonstrou efeitos benéficos no metabolismo ósseo em modelos animais com deficiência estrogénica. Em ratos ooforectomizados tratados durante 4 semanas, o E4 atenuou a perda óssea induzida pela ooforectomia, com efeitos dependentes da dose na densidade mineral óssea (DMO) e na resistência biomecânica^{1,31,32}. Ao nível da coluna lombar (L3-L6), a ooforectomia associou-se a uma redução da DMO de $174,8 \pm 9,0 \text{ mg/cm}^2$. O tratamento com E4 resultou numa recuperação progressiva e dose dependente da DMO comparável à observada com EE³².

PESO CORPORAL E METABOLISMO

O aumento ponderal é frequentemente referido pelas mulheres como motivo de descontinuação dos COCs. No estudo FIESTA, as combinações com E4/DRSP associaram-se a um perfil de controlo ponderal mais favorável do que com E2V/DNG e claramente superior ao observado com E4/levonorgestrel (LNG). Os autores sugerem que este perfil poderá relacionar-se com a redução da retenção hídrica associada à atividade anti-mineralocorticóide da DRSP³³.

No metabolismo lipídico, as combinações com E4 diferenciaram-se das associações com EE por induzirem alterações quantitativamente mais limitadas. A associação EE/DRSP associou-se a um aumento marcado dos triglicéridos (+61,2 até +65,5%), enquanto E4/DRSP se associou a uma elevação mais discreta (+10 até +24%) e E4/LNG a uma redução significativa (até -29,7%). Relativamente às lipoproteínas, EE/DRSP promoveu um aumento do HDL (+8,5 até +15,2%) e uma redução do LDL (-9,2 até -5%), alterações favoráveis do ponto de vista lipídico. O E4/DRSP induziu aumentos mais moderados do HDL (+4 até +8,1%) e variações discretas do LDL (-2 até +6,7%)^{28,29}.

SAÚDE CARDIOVASCULAR

Existe evidência pré-clínica de que o E4 exerce efeitos vasculoprotetores relevantes através da ativação

seletiva do RE α nuclear. Em modelos murinos de lesão vascular, aterosclerose e hipertensão induzida, a ativação do RE α nuclear foi suficiente para prevenir a formação de ateroma, atenuar o aumento da tensão arterial e preservar a remodelação arterial dependente do fluxo, mesmo na ausência de sinalização estrogénica iniciada na membrana. Estes efeitos contrastam com a ativação isolada das vias mediadas pelo RE α membranar, que se revelou insuficiente para conferir proteção vascular sustentada. Em conjunto, estes dados indicam que os efeitos vasculoprotetores observados com o E4 decorrem predominantemente de mecanismos mediados pelo RE α nuclear³⁴.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Testado em modelos animais, o E4 demonstrou efeitos neuromoduladores e neuroprotetores, com aumento da expressão de neuroesteróides como a alopregnanolona e a β -endorfina, bem como melhorias em parâmetros de neurogénese e angiogénese cerebral^{13,35}. Estes resultados sustentam o interesse no estudo do E4 em contextos como a encefalopatia hipóxico-isquémica neonatal ou doenças neurodegenerativas⁶.

ACEITAÇÃO E SATISFAÇÃO

A combinação E4/DRSP revelou adicionalmente um perfil favorável de bem-estar e aceitação. Num estudo com duração de seis ciclos, a satisfação ao sexto ciclo atingiu 73,1% com E4 15 mg/DRSP 3 mg, em comparação com 50,6% com E4 15 mg/LNG 150 μ g e 67,6% com E2V/DNG. A intenção de continuar o regime foi manifestada por 82,1% das mulheres tratadas com E4 15 mg/DRSP 3 mg, enquanto apenas 58,3% das tratadas com E4 20 mg/LNG 150 μ g expressaram a mesma vontade³³. A análise multifatorial demonstrou melhor bem-estar com E4/DRSP do que com E4/LNG, com *odds ratio* de 2,00 (IC95% 1,13-3,53) para a dose de 15 mg e de 1,93 (IC95% 1,06-3,56) para a dose de 20 mg, com resultados comparáveis aos registados com E2V/DNG³³. As taxas de conclusão do estudo foram mais elevadas com E4 15 mg/DRSP 3 mg, atingindo 91,1%, sem registo de descontinuações por hemorra-

gia nesse grupo. A adesão global ao tratamento foi elevada, com cerca de 97,6% dos comprimidos tomados³³.

PERSPETIVAS FUTURAS DO E4

Em doses mais elevadas, o E4 tem vindo a ser explorado em oncologia, mostrando efeitos antitumorais no carcinoma da mama avançado e potencial benefício como coadjuvante na terapêutica de supressão androgénica no carcinoma da próstata^{4,6,25}.

Paralelamente, encontram-se em curso investigações em áreas emergentes, incluindo dismenorrea, endometriose, disfunção sexual feminina, cicatrização de feridas, alopecia, encefalopatia hipóxico-isquémica neonatal, bem como a possibilidade de integrar contraceptivos masculinos orais²⁵.

CONTRACEÇÃO VERDE

A presença de estrogénios sintéticos no meio ambiente tem sido cada vez mais reconhecida como um problema de saúde ambiental, sobretudo devido ao efeito disruptor endócrino que exercem em diversas espécies. Mesmo em concentrações muito reduzidas, estas hormonas podem interferir em processos fisiológicos centrais, afetando a fertilidade, o desenvolvimento e a diferenciação sexual animal⁵.

Neste cenário, o E4 destaca-se como uma opção promissora, já que a sua metabolização não origina derivados biologicamente ativos capazes de persistir no ambiente^{5,13}. Ensaio ecotoxicológicos em peixes, incluindo testes multigeracionais em *medaka* japonês, demonstraram que a exposição ambiental ao E4 não se associa a efeitos relevantes sobre a vida aquática^{5,13}. Mais recentemente, verificou-se que o impacto do E4 na reprodução do peixe-zebra é muito menos pronunciado do que o provocado pelo EE⁵. Vários estudos nesta espécie concluíram que o EE compromete de forma significativa a fertilidade, a diferenciação sexual, a morfologia gonadal, perfil proteómico e comportamental, com potenciais repercussões populacionais, enquanto o E4 apenas provocou alterações ligeiras em doses muito superiores às concentrações ambientais expectáveis, sugerindo um perfil ecológico mais favorável^{13,36-39}.

CONCLUSÃO

A evidência disponível sugere que a associação E4/DRSP apresenta um perfil clínico consistente e equilibrado, combinando um controlo menstrual previsível com benefícios adicionais em várias dimensões da saúde feminina, desde a dismenorreia à qualidade de vida e parâmetros metabólicos. Paralelamente, os dados pré-clínicos e clínicos apontam para um perfil potencialmente mais favorável em termos de segurança e impacto ambiental, ainda que alguns destes aspetos careçam de confirmação a longo prazo. Assim, o E4 afirma-se como uma alternativa inovadora no contexto da contraceção hormonal, com potencial para alargar a sua aplicação a múltiplos cenários clínicos no futuro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coelingh Bennink HJT, Holinka CF, Diczfalussy E. Estetrol review: Profile and potential clinical applications. *Climacteric* 2008; 11(SUPPL. 1):47-58.
2. Farris M, Bastianelli C, Habiba M, Benagiano G. Hormonal contraception, past, present, and future part 1: the early path-facts, stories, and controversies. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2025;18(6): 347-60.
3. Gérard C, Foidart JM. Estetrol: From Preclinical to Clinical Pharmacology and Advances in the Understanding of the Molecular Mechanism of Action. *Drugs in R and D* 2023;23(2):77-92.
4. Carvalho MJ, Costa AR, Rebelo C, Nogueira-Silva C, Pacheco MA, Bombas T, et al. Eficácia e segurança clínica do estetrol: evidências terapêuticas de um estrogénio inovador. *Acta Obstet Ginecol Port* 2021;15(2):161-9.
5. Palma F, Pacheco A, Costa AR, Rebelo C, Bombas T. Estetrol/Drospirenona – um avanço em relação à CHC com etinilestradiol? *Acta Obstet Ginecol Port* 2023;17(4):278-86.
6. Gérard C, Arnal JF, Jost M, Douchfils J, Lenfant F, Fontaine C, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022;15(2):121-37.
7. Foidart JM, Gemzell-Danielsson K, Kubba A, Douchfils J, Creinin MD, Gaspard U. The benefits of estetrol addition to drospirenone for contraception. *AJOG Global Reports* 2023;3(4).
8. Archer DF, Mansour D, Foidart JM. Bleeding Patterns of Oral Contraceptives with a Cyclic Dosing Regimen: An Overview. *J. Clin. Med.* 2022;11(15).
9. 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.
10. Bouchard C, Bitzer J, Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, Jost

M, et al. Effects of estetrol/drospirenone on self-reported physical and emotional premenstrual and menstrual symptoms: Data from the phase 3 clinical trial in the United States and Canada. *Contraception* 2025;147.

11. Bitzer J, Bouchard C, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, et al. Effects of E4/DRSP on self-reported physical and emotional premenstrual and menstrual symptoms: data from the phase 3 clinical trial in Europe and Russia. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2024;29(4):150-9.

12. Osuga Y, Kobayashi T, Hirakawa A, Takayanagi T, Nogami M, Tayzar K, et al. Efficacy and safety of estetrol (15 mg)/drospirenone (3 mg) combination in a cyclic regimen for the treatment of primary and secondary dysmenorrhea: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study. *Fertil Steril* 2025;123(4):700-8.

13. Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, Douchfils J, Foidart JM, Kubba A, et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2022;27(5):373-83.

14. Heegaard AM, Holinka CF, Kenemans P, Coelingh Bennink HJT. Estrogenic uterovaginal effects of oral estetrol in the modified Allen-Doisy test. *Climacteric* 2008;11(SUPPL. 1):22-8.

15. Pinkerton J V., Conner EA. Beyond estrogen: advances in tissue selective estrogen complexes and selective estrogen receptor modulators. *Climacteric* 2019;22(2):140-7.

16. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, Foidart JM, Péqueux C. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 2021;26(3):297-308.

17. Gallez A, Blacher S, Maquoui 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).

18. Harada T, Kobayashi T, Hirakawa A, Takayanagi T, Nogami M, Mochiyama T, et al. Efficacy and safety of the combination of estetrol 15 mg/drospirenone 3 mg in a cyclic regimen for the treatment of endometriosis-associated pain and objective gynecological findings: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study. *Fertil Steril* 2024;122(5):894-901.

19. Kobayashi T, Hirayama M, Nogami M, Meguro K, Iiduka M, Foidart JM, et al. Impact of Estetrol Combined with Drospirenone on Blood Coagulation and Fibrinolysis in Patients with Endometriosis: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2024;30.

20. Nakajima M, Izumi G, Koga K, Silvana V, Elsherbini M, Okumura A, et al. Transcriptome landscapes induced by estetrol, estradiol, and ethinylestradiol in primary human endometrial stromal cells. *F and S Science* 2025;6(4):387-96.

21. Wakatsuki A, Lin Y, Kojima S, Matsushita H, Takeuchi K, Umezawa K. Inhibitory effects of estetrol on the invasion and migration of immortalized human endometrial stromal cells. *Endocr. J.* 2024;71(2):199-206.

22. Zabala AS, Conforti RA, Delsouc MB, Filippa V, Montt-Guevara MM, Giannini A, et al. Estetrol Inhibits Endometriosis Development in an In Vivo Murine Model. *Biomolecules* 2024;14(5).
23. Patiño-García D, Palomino J, Pomés C, Celle C, Torres-Estey V, Orellana R. Estetrol Increases Progesterone Genetic Response without Triggering Common Estrogenic Effects in Endometriotic Cell Lines and Primary Cultures. *Biomedicines* 2023;11(4).
24. Caruso S, Cianci S, Caruso G, Iraci Sareri M, Gulino FA, Palumbo M. Comparative study on the effects of combined oral contraceptives and dienogest in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2025;304:10-5.
25. Coelingh Bennink HJT, Gosden R, Stanczyk FZ, Adashi EY. The rediscovery of estetrol and its implications for estrogen treatment. *Menopause* 2025;32(7):648-51.
26. Reame NK. Estetrol for menopause symptoms: The Cinderella of estrogens or just another fairy tale? *Menopause* 2020;27(8):841-3.
27. Navarrete Horta T, Guerrero Carreño FJ, Valdés Aguerrebe- re P, Vázquez Estrada LA. Estetrol: ¿un nuevo paradigma en terapia ginecológica? *Acta Médica Grupo Ángeles* 2022;20(1):50-7.
28. 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;103(4): 213-21.
29. Mawet M, Maillard C, Klipping C, Zimmerman Y, Foidart JM, Bennink HJT. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2015;20(6):463-75.
30. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2017;10(3):315-26.
31. Visser M, Coelingh Bennink HJT. Clinical applications for estetrol. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2009;114(1-2):85-9.
32. Coelingh Bennink HJT, Heegaard AM, Visser M, Holinka CF, Christiansen C. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric* 2008;11(SUPPL. 1):2-14.
33. 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. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2017;22(4):260-7.
34. Guivarc'h E, Buscato M, Guihot AL, Favre J, Vessières E, Grimaud L, et al. Predominant role of nuclear versus membrane estrogen receptor in arterial protection: Implications for estrogen receptor α modulation in cardiovascular prevention/safety. *J Am Heart Assoc* 2018;7(13).
35. Battipaglia C, Genazzani AD, Nappi RE, La Marca A. Insights on estetrol, the native estrogen: from contraception to hormone replacement therapy. *Minerva Obstet Gynecol* 2024;76(6):590-603.
36. Baekelandt S, Bouchat A, Leroux N, Robert JB, Burattin L, Cishibanji E, et al. Estetrol/drospirenone versus 17 α -ethinylestradiol/drospirenone: An extended one generation test to evaluate the endocrine disruption potential on zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Int* 2024;187.
37. 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*). *Aquatic Toxicology* 2023;259.
38. Baekelandt S, Leroux N, Lambert J, Bernay B, Robert JB, Burattin L, et al. Evaluating the toxicity of estetrol, 17 α -ethinylestradiol, and their combination with drospirenone on zebrafish larvae: A behavioural and proteomic study. *Aquatic Toxicology* 2024;271.
39. Leroux N, Baekelandt S, Robert JB, Burattin L, Keime C, Gérard C, et al. Assessment of the effects of estetrol and 17 α -ethinylestradiol on zebrafish (*Danio rerio*) metamorphosis: a morphological and transcriptomic approach. *Environmental Pollution* 2025;376.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Beatriz Campelo – Concetualização e redação. Catarina Miranda Silva – Concetualização e revisão.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram ausência de conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Beatriz Campelo
E-mail: abeatrizcampelo@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-0694-6211>

RECEBIDO EM: 25/04/2026

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 29/05/2026