

Estetrol e suas implicações na contracepção, no tromboembolismo venoso e no câncer de mama: uma revisão integrativa

Estetrol and its implications for contraception, venous thromboembolism, and breast cancer: an integrative review

Marcos Arêas Marques^{1,2} , Suzanna Maria Viana Sanches³ ,
Monique Magnavita Borba da Fonseca Cerqueira⁴ , Marina Araujo Zulchner² ,
André Luiz Malavasi Longo de Oliveira⁵ 

Resumo

Os contraceptivos orais combinados (COCs) oferecem benefícios que vão além da contracepção, porém estão associados a riscos como tromboembolismo venoso (TEV) e câncer de mama. Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar a eficácia e a segurança dos COCs contendo estetrol (E4) em relação ao risco de TEV e câncer de mama. Realizou-se uma busca na base de dados PubMed por estudos pré-clínicos e clínicos publicados até 2025. A extração dos dados seguiu roteiro estruturado, resultando na inclusão de 15 estudos nesta revisão. Evidências emergentes sugerem que o E4 exerce menor impacto hepático e sobre a cascata de coagulação, além de apresentar efeito proliferativo menos intenso no tecido mamário quando comparado a outros estrogênios. No entanto, evidências clínicas sobre desfechos duros, como incidência de TEV e câncer de mama a longo prazo, permanecem limitadas. As evidências atuais indicam um perfil promissor de eficácia e segurança, mas ainda são insuficientes para excluir os riscos de TEV e câncer de mama.

Palavras-chave: trombose venosa profunda; embolia pulmonar; estetrol; anticoncepcionais orais combinados; câncer de mama; estrogênios.

Abstract

Combined oral contraceptives (COCs) provide benefits beyond contraception but are associated with risks such as venous thromboembolism (VTE) and breast cancer. This integrative review aimed to evaluate the efficacy and safety of estetrol (E4)-containing COCs regarding their risk of VTE and breast cancer. The PubMed database was searched for preclinical and clinical studies published through 2025. Data extraction followed a structured protocol, resulting in the inclusion of 15 studies in the review. Available evidence suggests that E4 has limited effects on the liver and the coagulation cascade, in addition to being associated with less breast tissue proliferation compared to other estrogens. However, clinical evidence regarding hard outcomes, including the long-term incidence of VTE and breast cancer, remains limited. Current evidence suggests a promising efficacy and safety profile but remains insufficient to rule out the risks of VTE and breast cancer.

Keywords: deep vein thrombosis; pulmonary embolism; estetrol; combined oral contraceptives; breast cancer; estrogens.

Como citar: Marques MA, Sanches SMV, Cerqueira MMBF, Zulchner MA, Oliveira ALML. Estetrol e suas implicações na contracepção, no tromboembolismo venoso e no câncer de mama: uma revisão integrativa. J Vasc Bras. 2026;25:e20260012. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.20260012>

¹ Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Hospital Geral Ernesto Simões – HGES, Salvador, BA, Brasil.

⁴ Universidade do Estado da Bahia – UNEB, Salvador, BA, Brasil.

⁵ Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: MAM recebe honorários da indústria farmacêutica para palestras sobre anticoagulantes e tromboembolismo venoso e ALML para palestras sobre implantes hormonais.

Submetido em: Fevereiro 07, 2026. **Aceito em:** Maio 21, 2026.

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Aprovação do comitê de ética: Por se tratar de uma revisão integrativa, não há necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.



Copyright© 2026 Os autores. Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

■ INTRODUÇÃO

Os contraceptivos orais combinados (COCs) apresentam elevada taxa de adesão devido aos benefícios que oferecem além da contracepção, como a redução do sangramento menstrual e da dismenorria, bem como a melhora da síndrome pré-menstrual, da acne e do hirsutismo. Adicionalmente, os COCs conferem vantagens a longo prazo, incluindo redução na incidência dos cânceres endometrial, ovariano e colorretal.

Contudo, é importante destacar que, embora raro, os COCs estão associados a efeitos adversos importantes, como o tromboembolismo venoso (TEV) e o câncer de mama¹. O uso de COCs eleva a taxa de TEV de um valor basal de 5 casos por 10.000 mulheres/ano em não usuárias para aproximadamente 9 a 10 casos por 10.000 mulheres/ano em usuárias e varia conforme o tipo e a dose dos estrógenos e progestógenos associados na formulação. Para contextualizar esses números, vale destacar que a incidência de TEV durante a gestação é de cerca de 29 casos por 10.000 mulheres/ano, enquanto, no puerpério, esse risco aumenta para 300 a 400 casos por 10.000 mulheres/ano. Esses dados sugerem que, em determinadas situações clínicas, a contra-indicação indiscriminada ao uso de COCs com base apenas na preocupação com o risco de TEV pode não ser justificada¹.

O risco de TEV em mulheres que utilizam COCs está relacionado às alterações da hemostasia induzidas principalmente pelos estrógenos, que elevam as concentrações séricas dos fatores de coagulação (protrombina; fatores VII, VIII, X; e fibrinogênio) e reduzem os níveis dos fatores anticoagulantes (proteína S e antitrombina), além de poderem induzir resistência à proteína C ativada. As primeiras gerações de COCs, contendo doses superiores a 50 µg de etinilestradiol (EE), apresentam risco maior de TEV quando comparadas às gerações posteriores de COCs, com doses inferiores a 50 µg de EE. Entretanto, não há evidências conclusivas de redução adicional desse risco com COCs contendo 20 µg de EE quando comparados aos de 30 µg. Embora os COCs com menos de 35 µg de EE estejam associados a menor incidência de efeitos colaterais relacionados aos estrógenos, como náuseas e sensibilidade mamária nos primeiros meses de uso, essa redução não se estende ao risco de TEV¹. Além disso, o risco também é influenciado por fatores individuais, como história pessoal ou familiar de TEV, aumento do peso corporal e da idade, trombofilia e reinício ou troca de COC após interrupção superior a 4 semanas.

Outro fator determinante para o risco de TEV é o tipo de progestógeno associado. Os progestógenos de 2ª geração, como levonorgestrel (LNG) e noretisterona,

são considerados mais seguros em comparação aos de 3ª e 4ª gerações. Embora COCs contendo progestógenos de 3ª geração apresentem menos efeitos androgênicos e, possivelmente, menor risco cardiometabólico, podem estar associados a maior risco de TEV¹. Por outro lado, a hemostasia não apresenta alterações significativas com contraceptivos orais exclusivos de progestógenos, implantes contendo LNG ou injeção de medroxiprogesterona em forma de depósito¹.

O uso de COCs é um fator de risco estabelecido para câncer de mama e está associado a um discreto aumento desse risco, que retorna ao nível basal aproximadamente 10 anos após a suspensão². Embora o aumento do risco individual seja modesto, o amplo uso desses métodos torna seu impacto relevante em nível populacional, correspondendo a uma estimativa de 13 casos adicionais por 100.000 mulheres/ano. No entanto, embora o aumento relativo do risco seja estatisticamente significativo, o aumento absoluto é pequeno e deve ser considerado à luz dos benefícios consolidados dos contraceptivos hormonais, como a prevenção de gestações não planejadas, associadas a maior morbimortalidade materna, e a proteção contra os cânceres de ovário e endométrio³.

O estetrol (E4) é um estrogênio produzido pelo fígado de feto humano durante a gestação e foi desenvolvido para uso em COCs associados à drospirenona (DRSP) e para terapia de reposição hormonal (TRH) oral isolada em mulheres com sintomas da menopausa⁴.

O objetivo desta revisão foi analisar a eficácia e a segurança do E4 na contracepção e na TRH, principalmente em relação ao seu efeito nos riscos de TEV e câncer de mama.

■ MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura destinada à síntese de evidências provenientes de estudos pré-clínicos, ensaios clínicos de fases I, II e III, estudos de farmacodinâmica e análises de segurança publicados até 2025 sobre: (1) a eficácia e a segurança do E4 na contracepção; (2) os efeitos do E4 no tecido mamário e possíveis implicações para o desenvolvimento de câncer de mama; e (3) os efeitos do E4 na hemostasia e no risco de TEV.

A revisão foi conduzida em seis etapas: (1) formulação da questão de pesquisa; (2) busca e seleção dos estudos; (3) categorização; (4) avaliação metodológica; (5) interpretação dos achados; e (6) apresentação da síntese. A questão norteadora foi elaborada com base na estratégia PICO (população/problema, intervenção, comparação e desfecho [*outcome*]), resultando na pergunta: “Quais são as evidências disponíveis sobre os efeitos do E4 na contracepção, no tecido mamário

e na hemostasia, incluindo suas possíveis implicações no risco de câncer de mama e de TEV?”.

A busca foi realizada na base de dados PubMed, utilizando o descritor controlado “estetrol” (MeSH e DeCS). Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte que abordavam a questão norteadora, publicados em inglês, português ou espanhol. Os resultados foram organizados em planilha Microsoft Excel®. A extração de dados foi feita com roteiro estruturado em quadro-síntese, contendo título, autores, população e intervenção, desenho do estudo, duração, amostra, desfechos de segurança e principais achados. Dois revisores realizaram a extração de forma independente.

■ RESULTADOS

Foram identificados 282 artigos na busca bibliográfica. Após a remoção de um registro duplicado, 281 artigos foram submetidos à triagem por título e resumo. Destes, 254 foram excluídos, restando 27 estudos para avaliação do texto completo. Após a leitura integral dos artigos, 15 estudos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão (Tabelas 1, 2 e 3). O fluxograma da seleção está apresentado na Figura 1.

Eficácia e segurança na contracepção

Foram identificados nove estudos sobre o uso do E4 na contracepção, incluindo estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados⁴⁻¹².

Em estudos iniciais de fase II⁸⁻¹², foram avaliadas diferentes doses de E4 (5, 10, 15 e 20 mg) em associação com DRSP 3 mg e LNG 150 µg, com foco em supressão ovariana, padrões de sangramento, aceitabilidade e parâmetros metabólicos/hepáticos. Para fins comparativos, algumas investigações incluíram formulações contendo valerato de estradiol (E2V) associado a dienogeste (DNG) e EE 20 µg associado a DRSP 3 mg. Em um estudo piloto, doses de E4 acima de 10 mg, quando combinadas com progestina, demonstraram supressão ovariana adequada¹⁰.

A combinação E4 15 mg/DRSP 3 mg apresentou parâmetros positivos de aceitabilidade e satisfação em usuárias, associando-se também a um perfil favorável de controle ponderal. Em análise comparativa entre diferentes combinações contendo E4, a combinação E4 15 mg/DRSP 3 mg foi descrita como a formulação com o perfil de sangramento vaginal e controle de ciclo mais favorável^{8,11}.

No estudo multicêntrico, exploratório e aberto FIESTA, 396 mulheres saudáveis com idades entre

Tabela 1. Resumo dos artigos originais incluídos na revisão sobre E4 e eficácia contraceptiva.

Autor/ano	Número de participantes	Intervenção	Comparador	Desfechos	Conclusão	Nível de evidência*
Creinin et al., 2021 ⁴	1.864	Multicêntrico, aberto, de fase 3: E4 15 mg + DRSP 3 mg.	—	Eficácia contraceptiva (índice de Pearl). Controle do ciclo: padrão de sangramento vaginal. Segurança: eventos adversos.	E4/DRSP foi eficaz como contraceptivo oral, com padrão de sangramento previsível para a maioria das mulheres e baixas taxas de eventos adversos.	2b
Kipling et al., 2021 ⁵	98	Randomizado, controlado, aberto, de três braços e paralelo (4:3:3): E4 15 mg/DRSP 3 mg versus EE/LNG versus EE/DRSP.	Comparador 1: EE 30 µg/LNG 150 µg. Comparador 2: EE 20 µg/DRSP 3 mg.	Impacto de E4 15 mg/DRSP 3 mg em parâmetros endócrinos e metabólicos após 3 e 6 meses.	E415/DRSP3 apresentou efeitos limitados em parâmetros metabólicos e endócrinos, com efeitos menos pronunciados sobre gonadotrofinas, cortisol, CBG, angiotensinogênio, SHBG e triglicerídeos quando comparado a formulações contendo EE.	1b
Gemzell-Danielsson et al., 2021 ⁶	1.553	Fase 3, multicêntrico e aberto: E4/DRSP em regime 24/4 por até 13 ciclos de 28 dias.	—	1) Eficácia contraceptiva (Índice de Pearl); 2) padrões de sangramento; 3) segurança	E4/DRSP demonstrou eficácia contraceptiva, padrão de sangramento previsível e perfil de segurança favorável.	2b

E4 = estetrol; DRSP = drospirenona; EE = etinilestradiol; LNG = levonorgestrel; E2V = valerato de estradiol; DNG = dienogeste; CBG = globulina ligadora de corticosteroides; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; TEV = tromboembolismo venoso. Regime 24/4 = 24 dias de comprimidos ativos e 4 dias de placebo/intervalo sem hormônio. *Níveis de Evidência do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), versão de março de 2009.

Tabela 1. Continuação...

Autor/ano	Número de participantes	Intervenção	Comparador	Desfechos	Conclusão	Nível de evidência*
Duijkers et al., 2021 ⁷	82	Randomizado, aberto, unicêntrico e paralelo: E4 15 mg/DRSP 3 mg (24/4) por três ciclos consecutivos.	EE 20 µg/DRSP 3 mg	Primário: supressão da função ovariana (escore de Hoogland). Secundários: função hipófise-ovariana; espessura endometrial; retorno à ovulação.	Nenhuma participante no grupo E4/DRSP ovulou e duas ovularam no grupo EE/DRSP; achados sugerem inibição adequada da ovulação e supressão da função ovariana (estudo exploratório).	1b
Apter et al., 2017 ⁸	396	Randomizado, aberto, multicêntrico e de definição de dose: seis ciclos (24/4) em cinco grupos: (1) E4 15 mg/DRSP 3 mg; (2) E4 15 mg/LNG 150 µg; (3) E4 20 mg/DRSP 3 mg; (4) E4 20 mg/LNG 150 µg; (5) E2V/DNG.	E2V/DNG (Qlaira [®])	Primário: padrão de sangramento/controle de ciclo (E4+DRSP ou E4+LNG). Secundários: satisfação; bem-estar; aceitabilidade.	Neste artigo (dados reportados em publicações distintas), E4 15 mg/DRSP 3 mg associou-se a alta aceitabilidade/satisfação e perfil favorável de controle de peso corporal.	1b
Apter et al., 2016 ¹¹	396	Mesma intervenção do estudo de definição de dose ⁸ ; seis ciclos (24/4) em cinco grupos: (1) E4 15 mg/DRSP 3 mg; (2) E4 15 mg/LNG 150 µg; (3) E4 20 mg/DRSP 3 mg; (4) E4 20 mg/LNG 150 µg; (5) E2V/DNG.	E2V/DNG (Qlaira [®])	Primários: padrões de sangramento vaginal e controle do ciclo.	Entre as quatro combinações com E4 avaliadas, E4 15 mg/DRSP 3 mg apresentou o perfil mais favorável de sangramento vaginal e controle do ciclo.	1b
Duijkers et al., 2015 ¹⁰	108	Piloto, de fase 2, aberto, paralelo e de avaliação de dose; três ciclos (24/4 dias) em seis grupos: (1) E4 5 mg/DRSP 3 mg; (2) E4 10 mg/DRSP 3 mg; (3) EE 20 µg/DRSP 3 mg; (4) E4 5 mg/LNG 150 µg; (5) E4 10 mg/LNG 150 µg; (6) E4 20 mg/LNG 150 µg.	EE 20 µg/DRSP 3 mg	Taxas de ovulação (escore de Hoogland).	Em combinação com progestinas, E4 suprimiu adequadamente a atividade ovariana, especialmente em doses ≥ 10 mg/dia.	2b
Mawet et al., 2015 ¹²	109	Controlado, unicêntrico, exploratório e de avaliação de dose; três ciclos (24/4 dias) em seis grupos: (1) E4 5 mg/DRSP 3 mg; (2) E4 10 mg/DRSP 3 mg; (3) E4 5 mg/LNG 150 µg; (4) E4 10 mg/LNG 150 µg; (5) E4 20 mg/LNG 150 µg; (6) EE 20 µg/DRSP 3 mg.	EE 20 µg/DRSP 3 mg	Parâmetros hepáticos e metabólicos; marcadores ósseos; fatores de crescimento.	Combinações contendo E4 apresentaram efeitos limitados sobre função hepática, metabolismo lipídico, marcadores ósseos e parâmetros endócrinos relacionados ao crescimento em comparação a formulações com EE.	2b

E4 = estetrol; DRSP = drospirenona; EE = etinilestradiol; LNG = levonorgestrel; E2V = valerato de estradiol; DNG = dienogeste; CBG = globulina ligadora de corticosteroides; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; TEV = tromboembolismo venoso. Regime 24/4 = 24 dias de comprimidos ativos e 4 dias de placebo/intervalo sem hormônio. *Níveis de Evidência do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), versão de março de 2009.

Tabela 1. Continuação...

Autor/ano	Número de participantes	Intervenção	Comparador	Desfechos	Conclusão	Nível de evidência*
Kluft et al., 2016 ⁹	48	Aberto, unicêntrico, paralelo e de definição de dose; regime 24/4 em três grupos: (1) EE 20 µg/DRSP 3 mg (Yaz*); (2) E4 5 mg/DRSP 3 mg; (3) E4 10 mg/DRSP 3 mg.	EE 20 µg/DRSP 3 mg (Yaz*)	Marcadores de estrogenicidade hepática e hemostasia.	Achados sugerem menor estrogenicidade hepática de E4/DRSP versus EE/DRSP, gerando a hipótese de menor risco potencial de TEV.	2b

E4 = estetrol; DRSP = drospirenona; EE = etinilestradiol; LNG = levonorgestrel; E2V = valerato de estradiol; DNG = dienogeste; CBG = globulina ligadora de corticosteroides; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; TEV = tromboembolismo venoso. Regime 24/4 = 24 dias de comprimidos ativos e 4 dias de placebo/intervalo sem hormônio. *Níveis de Evidência do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), versão de março de 2009.

Tabela 2. Resumo dos artigos originais incluídos na revisão sobre E4 e segurança relacionada ao câncer de mama.

Autor/ ano	N	Intervenção	Comparador	Desfechos	Conclusão	Nível de evidência*
Singer et al., 2014 ²⁶	30	RCT piloto: E4 20 mg versus placebo no perioperatório de câncer de mama em estágio inicial; biópsias pré- e pós-operatórias.	Placebo	Marcadores de proliferação tumoral e apoptose: Ki-67, REα, REβ, Bax, Bcl-2; níveis sistêmicos de IGF-1.	E4 apresentou efeitos antiestrogênicos em células de câncer de mama, com aumento de apoptose, redução da expressão de REα e diminuição dos níveis sistêmicos de IGF-1, sugerindo segurança do E4 no contexto avaliado.	1b
Schmidt et al., 2021 ²⁷	12	Estudo piloto multicêntrico, aberto, fase IB/IIA, escalonamento de dose (coorte 3+3): E4 20/40/60 mg VO diária por 12 semanas em câncer de mama avançado (heavily pretreated).	—	Primário: TLD e estimativa de dose máxima recomendada/ideal. Secundários: segurança, tolerabilidade, qualidade de vida relacionada a sintomas de deficiência estrogênica, resposta antitumoral preliminar.	Doses elevadas de E4 foram descritas como seguras e bem toleradas por 12 semanas, com sinais de efeito antitumoral e ausência de TLD, sugerindo perfil de risco cardiovascular potencialmente favorável e possibilidade de manutenção/melhora da qualidade de vida.	4

E4 = estetrol; TLD = toxicidade limitante da dose; REα = receptor de estrogênio α; REβ = receptor de estrogênio β; VO = via oral; IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina-1; RCT = ensaio clínico randomizado e controlado. *Níveis de Evidência do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), versão de março de 2009.

Tabela 3. Resumo dos artigos originais incluídos na revisão sobre E4 e segurança relacionada ao TEV.

Autor/ano	Número de participantes	Intervenção	Comparador	Desfechos	Conclusão	Nível de evidência*
Douxfls et al., 2020 ³⁰	101	Estudo clínico randomizado: uso de contraceptivo oral combinado contendo E4 15 mg + DRSP 3 mg por seis ciclos de 28 dias em mulheres saudáveis.	EE 20 µg + DRSP 3 mg	Parâmetros de hemostasia, incluindo resistência à proteína C ativada, fragmento 1+2 da protrombina, SHBG e outros marcadores associados ao risco tromboembólico, avaliados após 3 e 6 ciclos.	O E4/DRSP apresentou impacto menor ou semelhante nos marcadores de hemostasia quando comparado ao EE/LNG e menor impacto em relação ao EE/DRSP, sugerindo um perfil hemostático mais favorável. Os achados indicam possível redução do risco tromboembólico associado ao componente estrogênico.	1b

APCsr = razão de sensibilidade à proteína C ativada; DRSP = drospirenona; E4 = estetrol; EE = etinilestradiol; LNG = levonorgestrel; nAPCsr = razão de sensibilidade à proteína C ativada normalizada; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; TEV = tromboembolismo venoso. *Níveis de Evidência do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), versão de março de 2009.

Tabela 3. Continuação...

Autor/ano	Número de participantes	Intervenção	Comparador	Desfechos	Conclusão	Nível de evidência*
Kluft et al., 2017 ⁹	48	Estudo clínico aberto: E4 (5 ou 10 mg) + DRSP 3 mg por três ciclos em mulheres saudáveis.	EE 20 µg + DRSP 3 mg	Marcadores de hemostasia e estrogenicidade hepática (SHBG, angiotensinogênio, APCr, D-dímero, F1+2).	E4/DRSP apresentou menor impacto hemostático e ausência de efeito pró-coagulante em comparação ao EE/DRSP, sugerindo perfil trombótico potencialmente mais favorável.	2b
Kobayashi et al., 2024 ²⁸	86	Estudo randomizado multicêntrico: E4 15 mg + drospirenona 3 mg por 12 semanas em pacientes com endometriose.	EE 20 µg + DRSP 3 mg	Marcadores de coagulação e fibrinólise (APCsr/nAPCsr, D-dímero, F1+2, proteína S, TFPI, SHBG).	E4/DRSP apresentou menor impacto nos sistemas de coagulação e fibrinólise em comparação ao EE/DRSP, sugerindo perfil trombótico mais favorável, inclusive em população com maior risco basal de TEV.	1b
Douxfls et al., 2023 ²⁹	180	Estudo randomizado duplo-cego: E4 2,5-15 mg/dia por 12 semanas.	Placebo	Marcadores de hemostasia (nAPCsr, D-dímero, F1+2), SHBG, perfil lipídico, metabolismo glicídico e marcadores de remodelação óssea.	O E4 apresentou impacto mínimo na hemostasia, com alterações discretas e clinicamente irrelevantes, além de efeitos metabólicos e ósseos potencialmente benéficos, sugerindo perfil trombótico favorável em mulheres pós-menopáusicas.	1b

APCsr = razão de sensibilidade à proteína C ativada; DRSP = drospirenona; E4 = estetrol; EE = etinilestradiol; LNG = levonorgestrel; nAPCsr = razão de sensibilidade à proteína C ativada normalizada; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; TEV = tromboembolismo venoso. *Níveis de Evidência do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), versão de março de 2009.

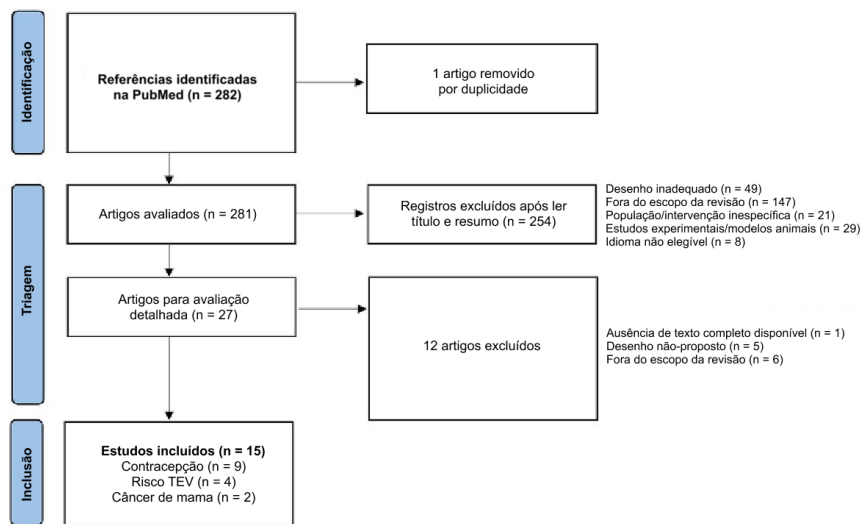


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos incluídos. TEV = tromboembolismo venoso.

18 e 35 anos foram alocadas em cinco grupos de tratamento e acompanhadas por seis ciclos: (1) E4 15 mg/DRSP 3 mg; (2) E4 20 mg/DRSP 3 mg; (3) E4 15 mg/LNG 150 µg; (4) E4 20 mg/LNG 150 µg; e (5) E2V/DNG (Qlaira®; comparador). Os resultados do ensaio foram relatados em duas publicações⁸⁻¹¹,

as quais consistentemente demonstraram que a combinação E4 15 mg/DRSP 3 mg apresentou alta aceitabilidade e satisfação, além de um perfil favorável para controle ponderal e um padrão de sangramento mais vantajoso em comparação às demais combinações avaliadas.

Em um estudo randomizado, aberto e de centro único, 82 participantes foram alocadas na razão 1:1 para receber E4 15 mg/DRSP 3 mg ou EE 20 µg/DRSP 3 mg por três ciclos consecutivos. Foram avaliadas a supressão da função ovariana (expressa pelo escore de Hoogland), a função hipófise-ovariana, a espessura endometrial e o retorno da ovulação. Na análise exploratória, não houve ovulação no braço E4 15 mg/DRSP 3 mg, enquanto duas participantes ovularam no braço EE 20 µg/DRSP 3 mg (uma delas em duas ocasiões no mesmo ciclo), sugerindo supressão ovulatória adequada com E4 15 mg/DRSP 3 mg⁷.

Outro estudo aberto, controlado e de desenho paralelo randomizou 98 participantes na razão 4:3:3 para três braços de tratamento: (1) E4 15 mg/DRSP 3 mg; (2) EE 30 µg/LNG 150 µg; e (3) EE 20 µg/DRSP 3 mg. Foram avaliados parâmetros endócrinos e metabólicos após três e seis ciclos, incluindo gonadotrofinas, globulina ligadora de hormônios sexuais, cortisol, globulina ligadora de cortisol, angiotensinogênio e triglicerídeos, entre outros. Em comparação com as formulações contendo EE, a formulação E4 15 mg/DRSP 3 mg apresentou apenas efeitos limitados sobre esses parâmetros⁵.

Com base nesses dados, a dose de E4 15 mg/DRSP 3 mg foi escolhida para investigação em dois ensaios clínicos pivotais de fase III (E4 FREEDOM), conduzidos na Europa/Rússia e nos Estados Unidos/Canadá. Os estudos avaliaram a eficácia contraceptiva (índice de Pearl), o controle de ciclo (padrão de sangramento de acordo com os critérios de Mishell) e a segurança^{4,6}.

O estudo conduzido nos Estados Unidos/Canadá foi realizado em 77 centros e incluiu 1.864 participantes com idades entre 16 e 50 anos e índice de massa corporal (IMC) ≤ 30 kg/m², que utilizaram E4 15 mg/DRSP 3 mg durante 13 ciclos (regime 24/4). A eficácia contraceptiva foi avaliada pelo índice de Pearl e pela falha do método; o controle do ciclo foi avaliado pelo padrão de sangramento; e a segurança foi descrita por eventos adversos. Foram reportados índice de Pearl de 2,65 (IC95%, 1,73-3,88) e índice de falha do método de 1,43 (IC95%, 0,70-2,39). Sangramento programado foi observado em 82,9 a 87,0% das participantes por ciclo, com duração média de 4,5 dias, e houve redução de sangramentos não programados após os ciclos iniciais. Os eventos adversos mais frequentes foram cefaleia (5,0%) e metrorragia (4,6%), sem TEV relatado na população estudada⁴.

O estudo conduzido na Europa/Rússia foi realizado em 69 centros e incluiu 1.553 participantes com idades entre 18 e 50 anos e IMC ≤ 35 kg/m², que utilizaram E4/DRSP durante 13 ciclos (regime 24/4). O desfecho primário foi a eficácia contraceptiva (índice de Pearl) na subpopulação de 18 a 35 anos; desfechos secundários incluíram falha do método, taxas cumulativas de gravidez, padrões de sangramento e segurança. Foi

reportado um índice de Pearl de 0,47 gestações por 100 mulheres/ano (IC95% 0,15-1,11) e índice de falha do método de 0,29 gestações por 100 mulheres/ano (IC95% 0,06-0,83) na subpopulação de 18 a 35 anos. Sangramento programado/*spotting* ocorreu em 91,9 a 94,4% das participantes por ciclo, com duração média de 4 a 5 dias, e sangramentos não programados reduziram ao longo do tratamento (de 23,5% para $< 16\%$ em 6 meses). Os eventos adversos mais frequentes foram cefaleia (7,7%), metrorragia (5,5%), hemorragia vaginal (4,8%) e acne (4,2%) (Tabela 1)⁶.

Análises agrupadas derivadas dos ensaios clínicos de fase III¹³⁻¹⁶ não foram incluídas no corpo de evidências considerado nesta revisão integrativa, por representarem análises secundárias de populações já descritas em estudos previamente publicados. No entanto, essas análises fornecem informações complementares relevantes sobre subgrupos e desfechos clinicamente importantes, incluindo tolerabilidade, padrões de sangramento, segurança e eficácia em populações específicas, razão pela qual seus principais achados são brevemente apresentados a seguir.

Em uma avaliação de participantes com fatores de risco cardiovasculares, não foram observadas diferenças significativas nas taxas de descontinuação entre aquelas com e sem fatores de risco. Entre mais de 1.400 usuárias com fatores de risco, apenas 0,2% descontinuaram por hipertensão arterial sistêmica, sendo que todas apresentavam níveis tensionais limítrofes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular¹³.

Uma análise agrupada de 3.417 participantes dos ensaios clínicos de fase III revelou tolerabilidade favorável e ausência de diferenças clinicamente relevantes em peso, pressão arterial, frequência cardíaca e parâmetros laboratoriais durante o tratamento¹⁴. Uma análise de eficácia em subgrupos confirmou a alta efetividade global, associando falhas contraceptivas a fatores predominantemente não modificáveis (exceto aderência), como raça negra, menor idade e gestação prévia¹⁵. Por fim, em uma avaliação do padrão de sangramento em 3.409 participantes, 87,2 a 90,4% apresentaram sangramento programado/*spotting* por ciclo, caracterizando padrão previsível. A aderência e o IMC influenciaram esses desfechos¹⁶ (Tabela 1).

E4 e câncer de mama

Os efeitos dos estrogênios são mediados principalmente pelos receptores de estrogênio α (RE α) e β (RE β), que atuam como fatores de transcrição na regulação de genes-alvo por meio da via genômica. Além disso, os estrogênios podem desencadear respostas rápidas ao ativar a sinalização iniciada pela membrana, via receptor de estrogênio acoplado à proteína G (GPER, do inglês *G protein-coupled estrogen receptor*), presente em

células normais e neoplásicas, incluindo as do câncer de mama¹⁷. A sinalização iniciada pelo GPER pode induzir a transcrição de genes envolvidos em processos como proliferação celular, invasão, metástase, angiogênese e inflamação promotora de neoplasias¹⁷.

Os possíveis benefícios do uso do E4 no desfecho “câncer de mama” podem ser considerados em dois contextos: (1) como componente da TRH na menopausa, com potencial perfil de risco neoplásico mais favorável; e (2) como possível estratégia terapêutica em câncer de mama já estabelecido, com base em efeitos antiestrogênicos observados em determinadas condições experimentais.

A literatura atual indica aumento do risco de câncer de mama associado à TRH, sobretudo quando há combinação de estrogênio com progestógeno, sugerindo maior impacto sobre células neoplásicas preexistentes do que sobre a gênese tumoral propriamente dita¹⁸⁻¹⁹. De forma semelhante, COCs estão associados a um discreto aumento desse risco, com tendência de retorno ao nível basal aproximadamente 10 anos após a sua descontinuação, o que também é compatível com a hipótese de efeito predominante sobre lesões preexistentes¹⁹.

O E4 apresenta afinidade pelo RE α e pelo RE β , mas com comportamento peculiar quando comparado a outros estrógenos, sendo sua afinidade pelo RE α quatro a cinco vezes maior. Por essa característica, é classificado como estrogênio nativo com atividade tecidual seletiva (*native estrogen with selective tissue activity*, em inglês)²⁰, atuando como antagonista do RE α na membrana celular e como agonista nos receptores nucleares, resultando em efeitos predominantemente pró-estrogênicos nos ossos, no endométrio, na vagina e no sistema cardiovascular, além de efeitos antiestrogênicos no tecido mamário. Esse conjunto de características sustenta a hipótese de que o E4 possa atuar como modulador seletivo do receptor de estrogênio (*selective estrogen receptor modulator*, em inglês), apoiada por evidências *in vitro* e *in vivo*, além de apresentar afinidade de ligação e potência estrogênica inferiores às do 17 β -estradiol (E2)²¹.

Em estudos experimentais, o E4 associou-se a uma menor proliferação de células mamárias em comparação ao E2, principal estrogênio biologicamente ativo em mulheres na fase reprodutiva. Em modelos de câncer de mama RE-positivo, o E4 apresentou ações mistas (agonistas e antagonistas), com capacidade de antagonizar a proliferação e a migração celular induzidas pelo E2. O E4 também demonstrou propriedades pró-apoptóticas em células com resistência endócrina, ativação diferencial de vias de sinalização, menor indução de genes proliferativos e efeitos anti-invasivos mediados por GPER e pelo inibidor do ativador do plasminogênio-2 (*plasminogen activator inhibitor type 2*, em inglês)^{18,22}. Esses achados sustentam

a relevância do E4 nas discussões sobre terapia estrogênica em populações de risco e em pacientes com câncer de mama.

Os efeitos do E4, entretanto, parecem ser dependentes da dose. Em concentrações elevadas, foram descritos efeitos pró-tumorais e antiapoptóticos em células estrogênio-sensíveis, ainda que com potência inferior à do E2²³. Doses supraterapêuticas, superiores a 10 vezes as utilizadas em estudos de contracepção e menopausa, produziram efeitos semelhantes aos do E2 terapêutico em células mamárias, o que, ainda assim, tem sido interpretado como compatível com um perfil de segurança potencialmente mais favorável do E4 em condições de uso clínico habitual^{18,21}.

Estudos experimentais realizados desde a década de 1980 sugerem que o E4 é 50 a 100 vezes menos potente que o E2 na indução de receptores de progesterona, exibindo propriedades agonistas e antagonistas em condições distintas. Trabalhos posteriores indicam que E1, E2, E3 e E4 podem estimular proliferação tumoral em altas concentrações. Contudo, em doses baixas, o E4 apresenta efeito significativamente menor que o E2. A associação de E2 com E4 foi avaliada em modelos experimentais, sugerindo neutralização parcial dos efeitos proliferativos do E2 quando combinado ao E4 em determinadas condições, com interpretação de ação antiestrogênica, embora com mecanismos ainda não completamente elucidados. Adicionalmente, estudos *in vitro* e *in vivo* descrevem menor impacto do E4 sobre a motilidade e invasão celular^{18,23-25}.

A combinação de E4 com progestógeno, proposta como estratégia de proteção endometrial, foi avaliada em estudos pré-clínicos, com resultados sugerindo efeito globalmente neutro sobre o crescimento e a disseminação de câncer de mama já instalado. Nesse conjunto de dados, o E4 apresenta perfil mais favorável do que o E2, e as combinações com progestógenos não demonstraram aumento evidente de atividade pró-tumoral. Análises transcriptômicas também sugerem impacto transcricional limitado da associação de E4 com progestógeno sobre processos relacionados ao crescimento mamário, reforçando a hipótese de neutralidade biológica dessa combinação em modelos experimentais¹⁹.

Em modelos animais, a DRSP, diferentemente de progestógenos com atividade androgênica, não foi associada a estímulo de proliferação mamária, sugerindo um potencial perfil de segurança mais favorável. Entretanto, a ausência de dados robustos em humanos, particularmente quanto ao uso prolongado, sustenta a necessidade de estudos clínicos adicionais e de seguimento pós-comercialização para a confirmação desses achados e a avaliação de desfechos de segurança oncológica¹⁹.

Apenas um ensaio clínico randomizado e um estudo de coorte avaliando E4 em relação ao câncer

de mama foram identificados e incluídos nesta revisão. Ambos apresentaram tamanho amostral reduzido, o que limitou a realização de análises estatísticas robustas.

Em um ensaio clínico randomizado piloto, Singer et al.²⁶ avaliaram os efeitos do tratamento pré-operatório com E4 20 mg *versus* placebo em 30 mulheres com câncer de mama em estágio inicial. Foram realizadas biópsias antes do início do tratamento e durante o procedimento cirúrgico, ao final da intervenção. Para permitir uma avaliação abrangente do impacto do E4 sobre o crescimento e a sobrevivência celulares, foram analisados os seguintes marcadores de proliferação tumoral: Ki-67, RE α , RE β e proteínas relacionadas à apoptose (por exemplo, Bax e Bcl-2). O E4 demonstrou efeitos antiestrogênicos em células de câncer de mama, com aumento de apoptose, redução da expressão de RE α e diminuição dos níveis sistêmicos de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (*insulin-like growth factor 1*, em inglês), achados que sugerem segurança do E4 no contexto avaliado.

Adicionalmente, o estudo piloto ABCE4, publicado por Schmidt et al.²⁷ em 2021, foi um estudo multicêntrico, aberto, fase IB/IIA, de escalonamento de dose, com desenho de coorte 3+3, no qual pacientes com câncer de mama avançado, previamente submetidas a múltiplas linhas terapêuticas (*heavily pretreated*), receberam doses orais diárias de E4 de 20, 40 ou 60 mg por 12 semanas. O objetivo primário foi avaliar toxicidade limitante de dose (TLD) e estimar a dose máxima recomendada e a dose ideal. Entre os objetivos secundários, incluíram-se segurança, tolerabilidade, qualidade de vida relacionada a sintomas de deficiência estrogênica e resposta antitumoral preliminar. Os autores concluíram que doses elevadas de E4 foram seguras e bem toleradas ao longo de 12 semanas, com sinais de atividade antitumoral nesse subgrupo, sem ocorrência de TLD, sugerindo ainda um perfil cardiovascular potencialmente mais favorável em comparação a outros estrogênios e a possibilidade de manutenção ou melhora da qualidade de vida.

Diante de resultados promissores em estudos pré-clínicos e pilotos, a literatura sugere que o E4 pode emergir como uma alternativa relevante na terapia estrogênica (Tabela 2). Entretanto, essa hipótese requer confirmação em estudos clínicos maiores e metodologicamente mais robustos.

Tromboembolismo venoso

Impacto hepático, hemostático e o risco de TEV

Diferentemente do EE e do E2, o E4 praticamente não depende das enzimas do citocromo P450 para sua metabolização, interferindo minimamente na atividade dessas vias. Como resultado, tende a apresentar um perfil de interações medicamentosas mais favorável em comparação a outros estrogênios. No fígado, o

E4 exerce impacto muito discreto sobre a expressão gênica hepática, o que provavelmente explica as alterações mínimas em marcadores de função hepática e nos parâmetros de coagulação¹².

Em um estudo multicêntrico, randomizado, aberto e com controle ativo, Kobayashi et al.²⁸ avaliaram 86 mulheres japonesas com endometriose, com idades entre 20 e 50 anos, comparando E4 15 mg/DRSP 3 mg em regime cíclico (24 dias com hormônio e 4 dias sem) com EE 20 μ g/DRSP 3 mg em regime contínuo estendido. Em comparação com EE 20 μ g/DRSP 3 mg, a combinação E4 15 mg/DRSP 3 mg esteve associada a aumentos significativamente menores na geração de trombina, na resistência à proteína C ativada e nos níveis de D-dímero, bem como a reduções menos acentuadas dos níveis de proteínas anticoagulantes (proteína S livre e total) e do inibidor da via do fator tecidual (livre). Esses achados sugerem que o menor impacto dessa combinação sobre a hemostasia pode representar uma opção mais segura em pacientes portadoras de endometriose em relação ao risco de TEV²⁸.

Em um estudo de fase II multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, Douchfils et al.²⁹ avaliaram 180 mulheres na pós-menopausa, com 43-64 anos de idade, que receberam tratamento com E4 (2,5, 5, 10 e 15 mg) ou placebo uma vez ao dia por 12 semanas. Foram observadas alterações mínimas nos parâmetros de hemostasia, com um pequeno aumento apenas na razão de sensibilidade à proteína C ativada normalizada no grupo E4 15 mg em comparação ao placebo, o que pode representar um perfil de segurança favorável em relação ao risco de TEV²⁹. Em outro estudo exploratório, aberto, randomizado e unicêntrico, Douchfils et al.³⁰ compararam os efeitos de E4 15 mg/DRSP 3 mg, EE 30 μ g/LNG 150 μ g e EE 20 μ g/DRSP 3 mg sobre parâmetros hemostáticos durante seis ciclos de 28 dias. A combinação E4 15 mg/DRSP 3 mg apresentou impacto hemostático semelhante ou menor que o observado com EE 30 μ g/LNG 150 μ g e EE 20 μ g/DRSP 3 mg, corroborando a hipótese de um menor efeito pró-trombótico do E4 em relação ao EE e, consequentemente, de maior segurança em relação ao risco de TEV³⁰.

Kluft et al.⁹ compararam as combinações contraceptivas E4 5 mg/DRSP 3 mg e E4 10 mg/DRSP 3 mg com EE 20 μ g/DRSP 3 mg durante três ciclos de tratamento em mulheres com idades entre 18 e 35 anos e IMC entre 18 e 30 kg/m². As duas combinações de E4/DRSP tiveram impacto mínimo na hemostasia quando comparadas à combinação EE 20 μ g/DRSP 3 mg, o que conferiria um menor potencial trombogênico ao E4, com a ressalva de que o impacto clínico desse achado deveria ser validado por estudos maiores⁹. No entanto, é importante ressaltar que esses biomarcadores não estão necessariamente diretamente associados aos desfechos clínicos de TEV,

e as evidências sobre sua redução com o uso do E4 permanecem limitadas (Tabela 3)³¹.

■ DISCUSSÃO

Interpretação dos dados atuais

Os dados publicados até o momento sugerem, de fato, uma redução de efeitos hepáticos e um impacto mais brando sobre biomarcadores da hemostasia com o uso do E4 em comparação a outros estrogênios, o que potencialmente reduziria o risco de TEV sem comprometer a eficácia, com base principalmente em estudos de fase II e III. No entanto, as evidências de redução real do risco de TEV ainda são insuficientes.

Pelo fato de o TEV e o câncer de mama serem eventos adversos raros, os ensaios clínicos exigiriam amostras muito amplas e seguimento prolongado para estimar o risco real. As séries publicadas até agora não evidenciaram aumento da incidência desses eventos; no entanto, não possuem poder estatístico suficiente para confirmar segurança superior ou equivalente às demais alternativas de contracepção¹⁴.

Há estudos de fase IV e análises de farmacovigilância disponíveis, bem como revisões recentes (2024-2025) que discutem a menor incidência de TEV com o E4. Contudo, a heterogeneidade dos resultados e a necessidade de análises ajustadas por fatores de risco tornam essa questão ainda indefinida. Estudos populacionais e nacionais de vigilância pós-comercialização, com coortes maiores e seguimento mais longos, e registros clínicos serão imprescindíveis para uma estimativa precisa do risco comparativo^{32,33}.

A decisão sobre o uso de E4 deve ser individualizada, considerando o histórico pessoal e familiar de câncer de mama, TEV, trombofilia, tabagismo, IMC e idade. Em mulheres com alto risco de TEV ou de câncer de mama, outras opções contraceptivas ainda devem ser consideradas prioritárias, como progestógenos isolados ou sistemas intrauterinos liberadores de LNG^{14,34}.

■ CONCLUSÃO

O E4 destaca-se como opção promissora no arsenal de contraceptivos, apresentando um perfil farmacológico diferenciado, com menor impacto hepático e efeitos tissulares seletivos. Em modelos experimentais, estudos farmacodinâmicos e ensaios clínicos iniciais, observaram-se menor risco proliferativo mamário e menor alteração de marcadores de coagulação. Entretanto, evidências clínicas robustas a longo prazo sobre a incidência de câncer de mama e TEV ainda não estão disponíveis. Nesse contexto, a combinação E4/DRSP emerge como uma opção com perfil de eficácia e segurança

muito interessante, mas que ainda deve ser avaliada com as mesmas precauções aplicadas às demais terapias estrogênicas orais em populações de alto risco de TEV e câncer de mama, até que dados de seguimento mais extensos estejam consolidados.

■ DISPONIBILIDADE DE DADOS

Nenhum dado de pesquisa foi utilizado.

■ REFERÊNCIAS

- Oliveira ALML, Marques MA. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. *J Vasc Bras.* 2016;15(4):293-301. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.006616>. PMID:29930607.
- Fitzpatrick D, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: a UK nested case-control study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2023;20(3):e1004188. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004188>. PMID:36943819.
- Hadizadeh F, Koteci A, Karlsson T, Ek WE, Johansson Å. Hormonal contraceptive formulations and breast cancer risk in adolescents and premenopausal women. *JAMA Oncol.* 2025;11(12):1497-506. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.4480>. PMID:41165687.
- Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception.* 2021;104(3):222-8. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.05.002>. PMID:34000251.
- Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception.* 2021;103(4):213-21. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.01.001>. PMID:33428907.
- Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, 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. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16840>. PMID:34245666.
- 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;103(6):386-93. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.03.003>. PMID:33689786.
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, 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 Health Care.* 2017;22(4):260-7. <https://doi.org/10.1080/13625187.2017.1336532>. PMID:28641030.
- Kluft C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception.* 2017;95(2):140-7. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.08.018>. PMID:27593335.
- Duijkers IJM, Klipping C, Zimmerman Y, 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 Health Care.* 2015;20(6):476-89. <https://doi.org/10.3109/13625187.2015.1074675>. PMID:26394847.
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, 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. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.04.015>. PMID:27153745.
- 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 Health Care*. 2015;20(6):463-75. <https://doi.org/10.3109/13625187.2015.1068934>. PMID:26212489.
13. Creinin MD, Foidart JM, Gemzell-Danielsson K, et al. Estetrol/Drospirenone safety in a population with cardiovascular risk factors. *Contraception*. 2025;146:110861. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2025.110861>. PMID:40024362.
 14. Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, 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. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.10.004>. PMID:36257374.
 15. Jensen JT, Kaunitz AM, Achilles SL, et al. Pooled efficacy results of estetrol/drospirenone combined oral contraception phase 3 trials. *Contraception*. 2022;116:37-43. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.07.009>. PMID:35921870.
 16. Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, 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. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.07.010>. PMID:35921872.
 17. Gérard C, Foidart JM. Estetrol: from preclinical to clinical pharmacology and advances in the understanding of the molecular mechanism of action. *Drugs R D*. 2023;23(2):77-92. <https://doi.org/10.1007/s40268-023-00419-5>. PMID:37133685.
 18. Gallez A, Silva ID, Wuidar V, Foidart JM, Péqueux C. Estetrol and mammary gland: friends or foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021;26(3):297-308. <https://doi.org/10.1007/s10911-021-09497-0>. PMID:34463898.
 19. Gallez A, Blacher S, Maquoi E, et al. Estetrol combined to progestogen for menopause or contraception indication is neutral on breast cancer. *Cancers*. 2021;13(10):2486. <https://doi.org/10.3390/cancers13102486>. PMID:34065180.
 20. 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. PMID:39283289.
 21. Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022;27(5):373-83. <https://doi.org/10.1080/13625187.2022.2093850>. PMID:35862627.
 22. Cirillo F, Spinelli A, Talia M, et al. Estetrol/GPER/SERPINB2 transduction signaling inhibits the motility of triple-negative breast cancer cells. *J Transl Med*. 2024;22(1):450. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05269-6>. PMID:38741146.
 23. Gérard C, Mestdagh M, Tskitishvili 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;6(19):17621-36. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4184>. PMID:26056044.
 24. Jozan S, Kreitmann B, Bayard F. Different effects of oestradiol, oestriol, oestetrol and of oestrone on human breast cancer cells (MCF-7) in long term tissue culture. *Acta Endocrinol*. 1981;98(1):73-80. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0980073>. PMID:6792848.
 25. Liu S, Ruan X, Schultz S, et al. Oestetrol stimulates proliferation and oestrogen receptor expression in breast cancer cell lines: comparison of four oestrogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(1):29-35. <https://doi.org/10.3109/13625187.2014.951997>. PMID:25213195.
 26. Singer CF, Bennink HJTC, Natter C, et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis*. 2014;35(11):2447-51. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu144>. PMID:24997853.
 27. Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(6):1833-42. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03472-8>. PMID:33242131.
 28. Kobayashi T, Hirayama M, Nogami M, 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. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024;30:10760296241286514. <https://doi.org/10.1177/10760296241286514>. PMID:39327996.
 29. Douxfils J, Gaspard U, Taziaux M, et al. Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women. *Climacteric*. 2023;26(1):55-63. <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2139599>. PMID:36399023.
 30. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020;102(6):396-402. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.08.015>. PMID:32956694.
 31. 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. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac511>. PMID:36099501.
 32. Douxfils J, Morimont L, Gaspard U, Utian WH, Foidart JM. Estetrol is not a SERM but a NEST and has a specific safety profile on coagulation. *Thromb Res*. 2023;232:148-50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.09.007>. PMID:36130859.
 33. Didembourg M, Locquet M, Raskin L, et al. Lower reporting of venous thromboembolisms events with natural estrogen-based combined oral contraceptives compared to ethinylestradiol-containing pills: a disproportionality analysis of the Eudravigilance database. *Contraception*. 2025;142:110727. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2024.110727>. PMID:39424122.
 34. Sobreira ML, Marques MA, Paschôa AF, et al. Diretrizes sobre trombose venosa profunda da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. *J Vasc Bras*. 2024;23:e20230107. PMID:39286300.

Correspondência

Marcos Arêas Marques

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Hospital
Universitário Gaffrée e Guinle, Departamento de Cirurgia Geral e
Especializada – DECIGE

Rua Mariz e Barros, 775 - Maracanã
CEP 20270-004 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Tel: (21) 2264-4742

E-mail: mareasmarques@gmail.com

Informações sobre os autores

MAM - Mestre em Medicina, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO); Médico Angiologista, Serviço de Cirurgia Vascular, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG-UNIRIO) e do Serviço de Angiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).
SMVS - Preceptora do Ambulatório de Trombose Venosa, Hospital Geral Ernesto Simões (HGES).
MMBFC - Doutora em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia (UFBA); Professora Adjunta, Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Estado da Bahia (UNEB).
MAZ - Médica Angiologista, Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).
ALMLO - Doutor em Ciências de Saúde, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Santa Casa de São Paulo (SCSP); Médico, Centro de Reprodução Humana da Clínica Ginecológica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP).

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: MAM, ALMLO

Análise e interpretação dos dados: MAM, SMVS, MMBFC, MAZ, ALMLO

Coleta de dados: MAM, SMVS, MMBFC, MAZ

Redação do artigo: MAM, SMVS, MMBFC, MAZ, ALMLO

Revisão crítica do texto: MAM, SMVS, MMBFC, MAZ, ALMLO
Aprovação final do artigo*: MAM, SMVS, MMBFC, MAZ, ALMLO
Análise estatística: N/A.
Responsabilidade geral pelo estudo: MAM

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.

Editor-chefe responsável
Dr. Winston Bonetti Yoshida