

**Contracetivos Orais Combinados:
Comparação entre o Regime Cíclico Clássico e
os Regimes Alargados Planeado, Flexível e
Contínuo**

Alexandra Maria do Carmo Lopes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

abril de 2022

Contraceptivos Orais Combinados:
Comparação entre o Regime Cíclico Clássico e os Regimes Alargados Planeado, Flexível e Contínuo

Agradecimentos

Gostaria de agradecer, especialmente, à minha mãe, por, diariamente, durante os últimos seis meses, me lembrar dos prazos de entrega.

À minha irmã que, mesmo não gostando de Medicina, fez questão de ler todo este trabalho à procura de erros ortográficos.

Aos meus amigos que, quer de perto, quer de longe, sempre acreditaram em mim.

E a todos os outros que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a realização desta monografia.

Contraceptivos Orais Combinados:
Comparação entre o Regime Cíclico Clássico e os Regimes Alargados Planeado, Flexível e Contínuo

Resumo

Devido às pressões socioculturais e religiosas do final dos anos 50, os contraceptivos orais combinados foram inicialmente aprovados com um regime o mais parecido possível ao ciclo menstrual natural das mulheres. Este regime cíclico clássico consiste na toma diária de uma pílula, que contenha hormonas ativas, durante 21 dias, seguida de um intervalo livre de hormonas de 7 dias. Atualmente sabemos que não há qualquer fundamento biológico para este tipo de regime e que a hemorragia de privação mensal não tem qualquer benefício para a saúde das mulheres.

Posto isto, vários regimes alargados foram surgindo ao longo dos últimos anos, inicialmente como forma de tratar distúrbios agravados pelo ciclo menstrual, mas também de modo a evitar sintomas relacionados à menstruação. Estes novos regimes dividem-se em três categorias: um regime planeado define-se pela toma de uma pílula ativa durante um número pré-determinado de dias, sempre superior a 21, seguido de um intervalo livre de hormonas de 7 dias; um regime flexível verifica-se quando há a toma de uma pílula ativa durante um período mínimo de 28 dias, após o qual, caso ocorra uma hemorragia espontânea, a mulher faz um intervalo livre de hormonas; por último, um regime contínuo pressupõe a toma diária de uma pílula ativa, independentemente da ocorrência ou não de hemorragias espontâneas, durante o tempo que a mulher desejar. Este tipo de regimes, além de serem mais convenientes, vieram melhorar a qualidade de vida das mulheres do século XXI.

O objetivo desta revisão de literatura é fazer uma comparação entre o regime cíclico clássico e os diversos regimes alargados. Alguns dos parâmetros a considerar são a eficácia contraceptiva, os perfis de segurança e efeitos adversos, o padrão de perdas hemorrágicas, a eficácia no tratamento de distúrbios relacionados com o ciclo menstrual, os benefícios não contraceptivos, o impacto na endometriose e na dismenorreia, o retorno à fertilidade após descontinuação e o grau de satisfação e a taxa de descontinuação.

Para a pesquisa bibliográfica recorreu-se à base de dados *PubMed*, onde se selecionaram artigos relevantes para o objetivo final desta revisão de literatura que cumprissem os seguintes critérios: artigos em inglês, publicados nos últimos 10 anos e com a população-alvo constituída por humanos do sexo feminino. Posteriormente, complementou-se a pesquisa com artigos adicionais identificados através de referências bibliográficas das publicações selecionadas inicialmente.

Contraceptivos Orais Combinados:
Comparação entre o Regime Cíclico Clássico e os Regimes Alargados Planeado, Flexível e Contínuo

Após análise da bibliografia proposta, considerou-se que regimes alargados/contínuo de COC são uma abordagem razoável quando comparados com o regime cíclico clássico, já que apresentam inúmeros benefícios contraceptivos e não contraceptivos, sem aumentar o risco clínico devido à exposição hormonal adicional.

Palavras-chave

Contraceptivos orais combinados; regime alargado; regime contínuo; benefícios; efeitos adversos

Abstract

Due to the sociocultural and religious pressures of the late 50's, combined oral contraceptives were initially approved with a regimen as close as possible to women's natural menstrual cycle. This classic cyclic regimen consists of taking a pill containing active hormones daily for 21 days, followed by a hormone-free interval of 7 days. We now know that there is no biological basis for this type of regimen and that monthly withdrawal bleeding has no health benefit for women.

Several extended regimens have emerged over the last few years, initially to treat disorders worsened by the menstrual cycle, but also to avoid symptoms related to menstruation. These new regimens fall into three categories: a planned regimen is defined as taking an active pill for a predetermined number of days, always greater than 21, followed by an hormone-free interval of 7 days; a flexible regimen is when an active pill is taken for a minimum period of 28 days, after which, if spontaneous bleeding occurs, the woman does an hormone-free interval; finally, a continuous regimen presupposes taking an active pill daily, regardless of whether or not spontaneous bleeding occurs, for as long as the woman wishes. This type of regimens, in addition to being more convenient, has improved the quality of life for women in the 21st century.

The aim of this literature review is to make a comparison between the classic cyclical regime and the various extended regimes. Some of the parameters to consider are contraceptive efficacy, safety profiles and adverse effects, patterns of bleeding, efficacy in treating menstrual cycle-related disorders, non-contraceptive benefits, impact on endometriosis and dysmenorrhea, return to fertility after discontinuation and the degree of satisfaction and rate of discontinuation.

For the bibliographic research, the database PubMed was used, in which were selected relevant articles for the final objective of this literature review that met the following criteria: articles in English, published in the last 10 years and with the population target consisting of female humans. Subsequently, the research was complemented with additional articles identified through bibliographic references of the publications selected initially.

After reviewing the proposed literature, it was considered that extended/continuous COC regimens are a reasonable approach when compared to the classic cyclic regimen, as they have numerous contraceptive and non-contraceptive benefits, without increasing the clinical risk due to additional hormone exposure.

Keywords

Combined oral contraceptives;extended regimen;continuous regimen;benefits;adverse effects

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Palavras-chave	vi
Abstract	vii
Keywords	viii
Índice	ix
1 Introdução	1
1.1 Enquadramento Histórico e Epidemiológico	1
1.2 Tipos de Contraceptivos Orais Combinados	1
1.3 Tipos de Regimes	2
1.4 Perfis de Segurança e Efeitos Adversos	3
1.5 Benefícios Não Contraceptivos	6
2 Objetivos	9
3 Metodologia	11
4 Resultados e Discussão	13
4.1 Eficácia Contraceptiva	13
4.2 Perfis de Segurança e Efeitos Adversos	14
4.3 Padrão de Perdas Hemorrágicas	16
4.4 Eficácia no tratamento de distúrbios relacionados com o ciclo menstrual	17
4.4.1 Distúrbios Pré-Menstruais	17
4.4.2 Enxaquecas	19
4.5 Benefícios Não Contraceptivos	20
4.6 Endometriose e Dismenorreia	21
4.7 Retorno à Fertilidade	23
4.8 Grau de Satisfação e Taxa de Descontinuação	23
5 Conclusões	25
6 Referências Bibliográficas	27

Contraceptivos Orais Combinados:
Comparação entre o Regime Cíclico Clássico e os Regimes Alargados Planeado, Flexível e Contínuo

Lista de Acrónimos e Abreviaturas

AINE	Anti-Inflamatórios Não-Esteróides
AVC	Acidentes Vasculares Cerebrais
CHC	Contraceptivos Hormonais Combinados
COC	Contraceptivos Orais Combinados
DPM	Disforia Pré-Menstrual
EAM	Enfartes Agudos do Miocárdio
EE	Etinilestradiol
FSSR	Faculdade de Saúde Sexual e Reprodutiva
ILH	Intervalo Livre de Hormonas
LNG	Levonorgestrel
OMS	Organização Mundial da Saúde
TEV	Tromboembolismo Venoso
TV	Trombose Venosa

Contraceptivos Orais Combinados:
Comparação entre o Regime Cíclico Clássico e os Regimes Alargados Planeado, Flexível e Contínuo

Introdução

Enquadramento Histórico e Epidemiológico

A primeira pílula hormonalmente ativa foi desenvolvida por Dr. Gregory Pincus no final da década de 1950. Aprovada originalmente como terapêutica de distúrbios agravados pelo ciclo menstrual, a sua capacidade enquanto método contraceptivo foi reconhecida apenas anos mais tarde, em maio de 1960 (1–5).

Devido às pressões socioculturais e religiosas da época, os contraceptivos orais combinados (COC) foram inicialmente aprovados num regime cíclico clássico de forma a mimetizar ao máximo o ciclo menstrual natural das mulheres. Atualmente sabemos que esta decisão não teve qualquer fundamento biológico e que a hemorragia de privação mensal não traz qualquer benefício em termos de saúde da mulher (1–7).

O desenvolvimento deste método contraceptivo veio providenciar às mulheres, pela primeira vez, um controlo hormonal da própria fertilidade, que se traduziu num aumento na idade média do primeiro casamento e, conseqüentemente, permitiu às mulheres atingir níveis mais elevados de educação (1–5).

Desde o seu aparecimento, os COC são utilizados anualmente por mais de 100 milhões de mulheres em todo o mundo e, além de serem o método contraceptivo com maior distribuição geográfica, são o mais utilizado na Europa. Apenas nos EUA, em 50 anos de utilização, estima-se já terem prevenido cerca de 1,4 milhões de gravidezes indesejadas e 600 mil interrupções voluntárias de gravidez, por ano (1–5).

Tipos de Contraceptivos Orais Combinados

Os COC contêm um componente estrogénico e um componente progestativo em diferentes doses e formulações e inibem a ovulação através de mecanismos de retroalimentação no eixo hipotálamo-hipófise-ovários. O seu efeito contraceptivo deve-se também ao espessamento do muco cervical (3,8,9).

O componente progestativo é responsável pela inibição do pico de LH, pela diminuição da sensibilidade dos ovários à FSH e, também, pela diminuição da produção de estradiol. Por sua vez, o componente estrogénico regula a proliferação do endométrio e compensa a deficiência estrogénica induzida pelo efeito anti-gonadotrópico dos progestativos (3,8).

Os COC podem ser categorizados em monofásicos, se cada pílula mantém a quantidade de estrogénios e progestativos ao longo de todo o ciclo, ou multifásicos (bifásicos, trifásicos, quadrifásicos), se as quantidades hormonais em cada pílula variam ao longo do ciclo (4,8,9).

Atualmente são utilizados 3 tipos de estrogénios nos COC: o etinilestradiol (EE), o estradiol valerato e o 7β estradiol (4). Consideram-se pílulas de baixa dosagem aquelas cujas concentrações de EE são inferiores a 30mg (3).

Os diferentes progestativos que constituem os COC são classificados de acordo com a sua estrutura química em estranos, como a noretindrona, o acetato de noretindrona e o diacetato de etinodiol ou gonanos, como levonorgestrel (LNG), o desogestrel e o norgestimato. A drospirinona deriva da 17α -espirolactona e tem atividade anti-mineralocorticóide. Os progestativos mais recentes, norgestimato e desogestrel, têm pouca ou nenhuma atividade androgénica ao contrário de outras progesteronas como o acetato de noretindrona, a drospirinona e o dienogest (4,8).

Tipos de Regimes

Nos dias que correm, estão disponíveis vários regimes de administração para os COC, a maioria deles adaptada para ciclos de 28 dias (3).

O regime cíclico clássico original consiste na toma diária de uma pílula hormonalmente ativa durante 21 dias consecutivos, seguida de um intervalo livre de hormonas (ILH) de 7 dias (8). Como não há qualquer fundamento biológico para este tipo de regime e porque a hemorragia de privação mensal não tem qualquer benefício para a saúde das mulheres, vários regimes alargados foram surgindo ao longo dos últimos anos (3,6,7). Estes novos regimes dividem-se em três categorias: regimes planeados, regimes flexíveis e regimes contínuos (2).

Um regime alargado planeado define-se pela toma de uma pílula ativa durante um número pré-determinado de dias consecutivos, sempre superior a 21, seguido de um ILH de 7 dias (2). Muitos destes regimes são construídos como múltiplos do regime clássico de 21 dias, isto é, regimes de 42, 63, 84 ou 168 dias, seguidos do tradicional ILH de 7 dias (7,10,11). O regime de 63 dias, apoiado pela Faculdade de Saúde Sexual e Reprodutiva (FSSR), é popularmente conhecido com *tri-cycling* e permite 9 semanas de tratamento hormonal, seguidas de um ILH de 4 ou 7 dias (10). Outras opções bastante conhecidas são, ainda, o regime 120/4, com até 120 dias consecutivos de toma diária de uma pílula ativa, o regime 26/2, com apenas 2 dias de ILH, e o regime 24/4, também apoiado pela FSSR, com 4 dias

de placebo após 24 dias de toma de pílulas ativas (4,10–13). Estes dois últimos regimes, 26/2 e 24/4, com ILH mais curtos, não pretendem diminuir o número de hemorragias de privação, mas sim a sua duração e/ou intensidade e a sintomatologia associadas (8,14,15).

Um regime alargado flexível é baseado nas preferências individuais de cada mulher e implica a toma de uma pílula ativa durante um período mínimo de 28 dias, após o qual, caso ocorra uma hemorragia espontânea, a mulher faz um ILH de 4 dias. Neste caso a eficácia contraceptiva mantém-se desde que o ILH seja precedido de pelo menos 21 dias de toma consistente de pílulas hormonalmente ativas. Neste regime, também apoiado pela FSSR, a duração do ciclo e a frequência de hemorragias de privação vão variar de utilizadora para utilizadora (2,10).

Por último, a FSSR também autorizou um regime contínuo que pressupõe a toma diária de uma pílula ativa, independentemente da ocorrência ou não de hemorragias espontâneas, durante o tempo que a mulher desejar, de forma a otimizar a duração do ciclo e a minimizar a frequência de hemorragias de privação (2,7,8,10).

Estes regimes alargados podem ser iniciados da mesma forma que os regimes cíclicos tradicionais: no início de um ciclo menstrual ou em qualquer altura do ciclo (“início rápido”), sendo que, neste último, a eficácia contraceptiva só estará assegurada após 7 dias consecutivos de tratamento (10).

Perfis de Segurança e Efeitos Adversos

Considera-se que, no geral, a utilização de COC é segura, tendo sido associada a um menor risco de mortalidade num estudo coorte de grandes dimensões (10,16). A grande maioria dos efeitos adversos resultantes da exposição hormonal são agora muito menos frequentes devido ao desenvolvimento de formulações com componentes estrogénico e progestativo em doses mais reduzidas e, apesar de serem mais intensos nos primeiros ciclos de utilização, tendem a resolver com o tempo (9,15).

Um dos efeitos adversos mais comumente associados à toma de COC é a alteração do padrão de perdas hemorrágicas. Hemorragias espontâneas, definidas pela OMS como perdas hemorrágicas vaginais que necessitam de proteção higiénica, ao contrário do *spotting*, podem ocorrer em até 30% das mulheres no primeiro mês e são ligeiramente mais comuns em formulações de doses reduzidas. Estas alterações podem ser afetadas pelo componente progestativo e são uma causa comum de descontinuação dos COC, devendo os pacientes ser previamente informados acerca deste possível efeito adverso (4,14,17).

Algumas mulheres podem ainda experienciar amenorreia durante o ILH, já que os COC e o seu componente progestativo estão relacionados a uma diminuição na duração e na quantidade de hemorragia (4,14,17).

A diminuição da libido e a secura vaginal poderão ser possíveis efeitos adversos dos COC, já que estes estão associados a uma diminuição dos androgénios circulantes, o que, por sua vez, pode provocar esta alteração na libido. Já a secura vaginal estará relacionada à supressão da produção endógena de estrogénios (4). Contudo, um estudo coorte prospetivo em utilizadoras de COC de baixa dosagem demonstrou um aumento na satisfação sexual, sem alterações na libido reportadas, pelo que esta questão continua controversa (15).

Cefaleias, náuseas, tonturas e mastalgia são alguns efeitos adversos bastante referidos, mas que tendem a desaparecer com o tempo. No entanto, em estudos clínicos controlados, foram reportados com uma frequência semelhante à dos grupos placebo (4,15,17).

São também comumente relatadas alterações de humor com a toma de COC, mas os resultados dos estudos que avaliaram este parâmetro, mostraram-se inconsistentes (4).

Um aumento de peso está popularmente associado à utilização de COC e é citado frequentemente como um motivo de descontinuação, apesar de não ter sido encontrada qualquer associação causal. Vários ensaios clínicos com formulações de baixa dosagem demonstraram não haver diferenças em relação ao aumento de peso entre grupos placebo e utilizadoras de COC (15).

A utilização de COC, além de diminuir a motilidade vesicular, aumenta a secreção de ácido cólico biliar, o que poderá resultar numa maior incidência de litíase vesicular. No entanto, não há um aumento aparente de doença vesicular em utilizadoras de COC (4).

A incidência de tromboembolismo venoso (TEV) e de eventos arteriais tromboembólicos, como o enfarte agudo do miocárdio (EAM) e os acidentes vasculares cerebrais (AVC), é muito rara entre as mulheres saudáveis e em idade reprodutiva que utilizam COC modernos. Ainda que a exposição hormonal associada leve a uma incidência 2 a 3 vezes superior de TEV, o risco absoluto apresenta apenas um ligeiro aumento de 3 a 7 casos por 10.000 mulheres utilizadoras de COC por ano, quando comparado com não utilizadoras. O risco de TEV é mais proeminente durante o primeiro ano de utilização e diminui ao longo dos ciclos (4,9,10,15). Os COC apresentam um risco aumentado de doença arterial tromboembólica (AVC e EAM), contudo, este não está demonstrado para doses de EE inferiores a 50 µg e, apesar de aparentar não variar com o tipo de progestativos, quer

tabagismo, quer uma idade superior a 35 anos aumentam o risco de algum destes eventos vir a ocorrer (4,10,15,18).

Os dados relativamente ao risco de cancro da mama e mortalidade associada, nos casos de contraceção hormonal, mostraram-se controversos. É referido um aumento ligeiro do risco em utilizadoras atuais ou recentes, ainda que este se reduza para valores semelhantes aos da população geral, 5 a 10 anos após a descontinuação dos COC (6). No entanto estudos epidemiológicos recentes demonstraram não haver um aumento de risco de se vir a desenvolver cancro da mama em mulheres com este tipo de método contraceptivo, independentemente do tempo de utilização (4).

Uma análise de vários estudos documentou que o risco de cancro invasivo do colo do útero está associado à duração da utilização de COC, mas que este retorna a valores basais 10 anos após a descontinuação desta exposição hormonal. Apesar de existir esta associação entre a toma de COC e um risco acrescido de cancro do colo do útero, não se demonstrou ainda o efeito de causalidade (4,19).

As utilizadoras de COC apresentam um maior risco de exposição ao papiloma vírus humano e, conseqüentemente, um maior risco de vir a desenvolver cancro do colo do útero, devido à maior probabilidade de relações sexuais desprotegidas, quando em comparação com mulheres que preferem métodos contraceptivos de barreira ou abstinência (8,19).

Dependendo do perfil clínico da paciente, poderão existir outros riscos graves, mas incomuns, como hipertensão, melasma/cloasma (hiperpigmentação da pele facial) e tumores benignos do fígado (17).

As *guidelines* da FSSR sugerem que, independentemente do tipo de regime utilizado, os COC devem ser inicialmente instituídos em doses de EE ≤ 30 μg e com um progestativo da família dos gonanos, com um maior tempo de semi-vida, como por exemplo LNG, norgestimato ou noretindrona, pois estes estão associados a um menor risco de trombose venosa (TV) (10,20,21). No entanto, estudos recentes não conseguiram associar um risco aumentado de TEV a tipos específicos de progestativos e estrogénios, nem de cancros, depressão e outros efeitos adversos importantes a formulações com diferentes componentes progestativos, pelo que, em COC de baixa dose, não se justifica fazer uma prescrição preferencial (4,15,22).

Benefícios Não Contracetivos

Além de anticoncepcionais, os COC têm inúmeros benefícios secundários aos seus mecanismos de ação, em particular devido à inibição da ovulação, aos efeitos locais dos progestativos no endométrio e, também, devido aos seus efeitos antiandrogênicos (4,9,10,15,16,22).

Entre estes constam: regulação dos ciclos, com hemorragias de privação previsíveis; diminuição do fluxo menstrual; diminuição da anemia; aumento na densidade mineral óssea, especialmente nos últimos anos de fertilidade; diminuição da dismenorreia; diminuição dos sintomas da peri-menopausa; diminuição da acne; diminuição do hirsutismo; diminuição do risco de fibromas; diminuição no número de quistos funcionais dos ovários, devido à foliculogênese deficiente e diminuição na incidência de salpingite (4,9,10,15,16,22).

A utilização de COC está ainda associada a uma redução da mortalidade por cancro dos ovários em cerca de 50%, nomeadamente no caso de utilizações superiores a 15 anos. Estes efeitos protetores podem persistir até cerca de 30 anos após a descontinuação hormonal (9,15,16,19).

Em relação ao risco de cancro do endométrio, este encontra-se também reduzido entre as utilizadoras de COC, por prevenção da ocorrência de hiperplasia. Pacientes com pelo menos 4 anos de utilização de COC têm uma diminuição de cerca de 50%, podendo ir até cerca de 70% após 12 anos de utilização. Esta proteção pode prolongar-se entre 15 a 20 anos após descontinuação (9,15,16,19).

Uma revisão sistemática e meta análise que avaliaram a relação entre cancro colorretal e a utilização de COC notaram uma diminuição de quase 20% no risco de incidência deste tipo de cancro em mulheres que tomam COC. Contudo, em estudos mais recentes, este efeito protetor não foi observado a longo prazo (15,16,19).

Apesar de terem sido observadas alterações na densidade mineral óssea durante a utilização de COC, a relevância clínica destes achados e o seu impacto no risco de fratura óssea permanecem por clarificar. A maioria dos estudos aponta para uma semelhança no risco de fratura entre antigas utilizadoras e não utilizadoras, no entanto outros estudos sugerem efeitos protetores moderados (15,22).

Contraceptivos Orais Combinados:
Comparação entre o Regime Cíclico Clássico e os Regimes Alargados Planeado, Flexível e Contínuo

Algumas condições, como por exemplo hemorragias menstruais abundantes, endometriose e dismenorreia severa podem melhorar com a utilização de COC. A toma de COC leva também a uma diminuição na incidência e severidade da disforia pré-menstrual (9,15,20).

Além dos COC causarem uma menor recorrência de dismenorreia e endometriomas associados a endometriose, as hemorragias menstruais abundantes e a dor pélvica podem também beneficiar com a utilização deste tipo de contraceção (15).

Contraceptivos Orais Combinados:
Comparação entre o Regime Cíclico Clássico e os Regimes Alargados Planeado, Flexível e Contínuo

Objetivos

O objetivo desta revisão de literatura foi fazer uma comparação entre o regime cíclico clássico e os diversos regimes alargados, quanto a:

1. Eficácia Contraceptiva;
2. Perfis de Segurança e Efeitos Adversos;
3. Padrão de Perdas Hemorrágicas;
4. Tratamento de Distúrbios Relacionados com o Ciclo Menstrual;
5. Benefícios Não Contraceptivos;
6. Endometriose e Dismenorreia;
7. Retorno à fertilidade após descontinuação;
8. Grau de satisfação e Taxa de Descontinuação.

Contraceptivos Orais Combinados:
Comparação entre o Regime Cíclico Clássico e os Regimes Alargados Planeado, Flexível e Contínuo

Metodologia

Para a pesquisa bibliográfica recorreu-se à base de dados *PubMed*, a 7 de setembro de 2021, onde foram aplicados os seguintes termos de pesquisa: *(Extended OR Continuous OR Flexible) AND (Cycle OR Regimen OR Use) AND (Combined Oral Contraceptives)*. Foram obtidos 1020 resultados. Foram selecionados estudos de revisão simples, estudos controlados e aleatorizados, ensaios clínicos, meta-análises e artigos de revisão sistemática que preenchessem os seguintes critérios: artigos em inglês, publicados nos últimos 10 anos e com a população alvo constituída por humanos do sexo feminino. Reduziu-se o número de artigos para 143. Posteriormente, realizou-se a leitura de títulos e *abstracts*, foi verificada a disponibilidade integral dos artigos, e foi avaliada a sua pertinência para esta revisão de literatura. Foram excluídos artigos que não referissem regimes alargados ou contínuos, artigos cujo método de contraceção hormonal não era oral ou não era combinado, artigos cujo principal objetivo era a influência de contraceção hormonal em doenças não contempladas nesta monografia. Excluíram-se, ainda, estudos que envolviam mulheres em lactação ou pós-menopáusicas. Após exclusão de artigos não relevantes para o objetivo final desta revisão de literatura, restaram apenas 37 artigos.

Posteriormente, complementou-se a pesquisa com artigos adicionais identificados através de referências bibliográficas das publicações selecionadas inicialmente, bem como através de sugestões da plataforma *PubMed* de “artigos similares” não identificados na pesquisa inicial.

Contraceptivos Orais Combinados:
Comparação entre o Regime Cíclico Clássico e os Regimes Alargados Planeado, Flexível e Contínuo

Resultados e Discussão

Eficácia Contraceptiva

Apesar de, tanto o regime cíclico clássico, como os regimes alargados/contínuos demonstrarem ser eficazes na supressão da função ovárica e inibição da ovulação, o regime cíclico clássico, com um ILH de 7 dias, é mais propício a uma supressão incompleta do eixo hipotálamo-hipófise-ovários e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de folículos ováricos (11,23). Este desenvolvimento folicular pode ser corroborado observando o aumento nos níveis séricos de FSH, estradiol e inibina B, comparável ao de um ciclo menstrual normal, durante o ILH de um regime cíclico clássico. As mais recentes formulações de COC, com doses reduzidas de estrogénios, desenhadas de modo a melhorar os perfis de segurança e de tolerabilidade, podem também contribuir para esta supressão incompleta, tal como a *clearance* hormonal durante o ILH de 7 dias (16,23).

Comparando com regimes alargados/contínuo, observou-se que, nos regimes cíclicos clássicos, há um maior desenvolvimento folicular, nomeadamente de folículos dominantes (>10 mm) durante o ILH (2,24,25). Estes folículos dominantes podem continuar a desenvolver-se e provocar uma ovulação de escape, o que irá comprometer a eficácia contraceptiva (23). Se, devido a uma pílula esquecida na primeira ou na última semana do ciclo, ocorrer uma extensão do ILH, a probabilidade de ocorrer ovulação irá aumentar ainda mais (10,22,23,25,26).

Nos regimes alargados/contínuos, ao reduzir, quer a duração, quer a frequência de ILH, reduzimos, também, as oportunidades de desenvolvimento folicular. Em consequência desta supressão hormonal contínua, este tipo de regimes oferece uma maior proteção em relação à ocorrência de uma ovulação de escape e, conseqüentemente, de uma gravidez indesejada (4,7,10,11,13,23–25).

Apesar de já se relatar uma eficácia contraceptiva superior em regimes alargados/contínuo (0,4% vs. 0,9% no regime cíclico clássico) (5), a maioria dos estudos sugere uma eficácia contraceptiva semelhante, quando comparada com a utilização cíclica de COC (2,4,6,10,13–15,19,21,24,26,27).

A aderência aos COC pode influenciar a eficácia contraceptiva, dado que, num estudo realizado durante o primeiro ano de utilização de um regime cíclico clássico, a taxa de

gravidezes foi de 0,3% com “*perfect use*”, e aumentou para cerca de 9% no caso de “*typical use*” (10). Um estudo coorte observacional corroborou estes dados ao demonstrar taxas de gravidez relativamente elevadas, quer no regime cíclico clássico (7,3% a 7,4%), quer em regimes alargados/contínuo (6,9% a 7,1% no regime 24/4 e 4,2% a 4,6% no regime 84/7) (11).

Ainda assim, ao compararmos regimes alargados/contínuos com o regime cíclico clássico, não detetaram diferenças no grau de aderência (14,24).

Após a descontinuação de COC, relativamente elevada em países em desenvolvimento (desde 17% em Zimbabwe até 60% no Paraguai), a maioria das mulheres deixa de fazer contraceção ou passa a utilizar métodos contraceptivos menos eficazes, o que, por sua vez, aumenta o risco de uma gravidez indesejada (15,24).

Devido ao aumento da prevalência de obesidade, as modificações farmacocinéticas e o seu possível impacto na supressão ovárica podem ter implicações clínicas importantes na eficácia dos COC, quer dos regimes alargados/contínuo, quer do regime cíclico clássico (23). No entanto, estudos recentes demonstraram não haver uma redução da eficácia contraceptiva em mulheres obesas ou com excesso de peso, a utilizarem COC em regimes alargados/contínuo (2).

Perfis de Segurança e Efeitos Adversos

A fisiologia dos COC e o seu impacto no eixo hipotálamo-hipófise-ovários apoia o perfil de segurança de uma administração hormonal alargada. Os COC inibem a FSH e a LH, prevenindo o desenvolvimento folicular, do endométrio e a ovulação (14,23).

No regime cíclico clássico, a supressão ovárica pode ser incompleta, devido ao ILH de 7 dias, particularmente se forem utilizadas doses muito baixas de estrogénios. Esta supressão incompleta pode levar a um aumento na incidência e severidade dos sintomas de abstinência hormonal. Por sua vez, um regime alargado/contínuo vai provocar um efeito progestativo mantido, que se vai traduzir num endométrio menos espesso e numa supressão hipofisária e ovárica mais eficaz (14,23).

Apesar de já ter sido demonstrada uma eficácia e um perfil de segurança a curto prazo (1 ano) comparáveis aos do regime cíclico clássico, os regimes alargados/contínuo têm pouca informação relativamente aos efeitos na saúde a longo prazo, mesmo já existindo comparações a longo prazo com doses hormonais mensais (estrogénios/progestativos) semelhantes (2,4,6,13–15,25).

Um estudo que acompanhou utilizadoras de COC num regime contínuo durante quatro anos demonstrou que a incidência dos efeitos adversos mais comuns (cefaleias, metrorragias e dismenorrea) era semelhante à reportada em estudos anteriores, com um menor período de observação (7).

Alguns estudos sugerem uma potencial elevação no risco de TEV em regimes alargados/contínuo, devido à exposição cumulativa de estrogénios, não observada no regime cíclico clássico, com um ILH de 7 dias (26). No entanto, apesar deste ligeiro aumento do risco de TEV em regimes alargados/contínuo, constatou-se também um risco absoluto reduzido, pelo que se concluiu não existirem diferenças clinicamente significativas que justifiquem uma preferência por determinado tipo de regime (18).

Investigações epidemiológicas concluíram que o risco de TEV tende a aumentar após um ILH igual ou superior a 4 semanas, o que sugere que flutuações hormonais poderão ter um efeito negativo na patofisiologia do TEV. Como tal, parece improvável que a redução da frequência de ILH realizada nos regimes alargados/contínuo, aumente o risco de TEV (27).

A curto prazo, o número de efeitos adversos reportados em regimes alargados/contínuo e possivelmente relacionados à terapêutica hormonal, como por exemplo TVP, leiomioma uterino, hiperplasia focal nodular e embolismo pulmonar) é consideravelmente reduzido e semelhante aos valores do regime cíclico clássico (2,10,14).

A maioria dos EA reportados não estão relacionados com a medicação em estudo. Num estudo europeu, foram reportados EA sérios em 4,6% das participantes em regimes alargados/contínuo e em 5,6% das participantes em regime cíclico clássico (5).

As alterações endócrinas e metabólicas observadas nos regimes alargados/contínuo (perfil lipídico, parâmetros hemostáticos, hormonais e metabolismo de hidratos de carbono) são comparáveis às do regime cíclico clássico e ambos os regimes apresentam padrões de sinais vitais (PA, FC) adequados (4,5,20,21,26,28).

Em relação ao peso corporal, com exceção de um estudo que demonstrou um aumento significativamente menor nos regimes alargados/contínuo, a maioria refere haver manutenção dos valores iniciais, sem diferenças significativas entre ambos os regimes (4,5,28).

A avaliação do endométrio ao longo da utilização de COC revelou não haver diferenças substanciais, quer na espessura, quer na histologia do tecido endometrial nas utilizadoras de ambos os regimes. Não se observaram casos de hiperplasia ou malignidade (2,4,7,21,26).

Regimes alargados/contínuo podem levar também a um possível atraso no reconhecimento de uma gravidez e a um ligeiro aumento dos gastos com a medicação hormonal, devido à inexistência/redução do ILH (4).

De acordo com a bibliografia mais recente, a exposição hormonal adicional de um regime alargado/contínuo não aumenta o risco clínico, e como tal, os regimes alargados/contínuo poderão ser oferecidos como opção às jovens mulheres a fazer contraceção oral combinada (2).

Padrão de Perdas Hemorrágicas

O padrão de perdas hemorrágicas nos regimes alargados/contínuo é uma área de investigação ativa. Globalmente, e de acordo com vários estudos realizados nos últimos anos, os padrões de perdas hemorrágicas melhoram ou mantêm-se equivalentes aos do regime cíclico clássico de 21/7, quando utilizamos regimes alargados de COC, apesar de ainda existirem bastantes resultados controversos (4,13–15).

Num regime alargado, ao prolongar a duração de um ciclo, reduz-se a frequência de hemorragias de privação (25). Esta redução pode levar, paralelamente, a uma diminuição do número total de dias de hemorragia (espontânea ou de privação) ao longo de um ano, quando comparado aos valores basais prévios ao início da terapêutica (2,4,5,7,14,19). No entanto, esta diminuição não é garantida, pois apesar da menor frequência de hemorragias de privação, estas mulheres poderão experienciar mais episódios de *spotting* ou hemorragias espontâneas, que, apesar de serem bastante comuns nos meses iniciais da utilização, tendem a diminuir em frequência e intensidade ao longo do tempo, e a assemelhar-se ao padrão reportado no regime cíclico clássico, em média por volta do 4^o mês de utilização (2,4,7,10,15,19,24,25).

O número total de dias de hemorragia pode também ser afetado pela percentagem de amenorreia atingida, que é superior em regimes alargados/contínuo. Não obstante, a frequência de hemorragias espontâneas neste tipo de regimes não parece ser afetada pela dose e tipo de progestativo utilizado (14).

Apesar dos regimes alargados/contínuo estarem associados com um menor número de dias de hemorragia, não foram observadas diferenças no hematócrito, ao comparar com os valores do regime cíclico clássico ao longo do tempo (24).

Quando comparamos o padrão de *spotting* de um regime cíclico clássico com o de regimes alargados/contínuo, observamos, nos primeiros 6 meses, um menor número de dias de

spotting no regime cíclico clássico. Este padrão inverte-se no segundo semestre, ao existir uma menor frequência de *spotting* nos regimes alargados/contínuo. No entanto, algumas mulheres, após vários meses de utilização deste tipo de regime acabam por reportar as hemorragias espontâneas iniciais como *spotting*, o que poderá levar a resultados controversos (2,4,7,14).

Em relação ao número de dias de hemorragia com necessidade de proteção higiénica (espontâneas ou de privação), um regime alargado apresenta em média 23,7 dias a menos do que um regime cíclico clássico. Esta diferença é notada de forma mais consistente em regimes alargados flexíveis, possivelmente devido ao facto do ILH de 4 dias, iniciado após a ocorrência de hemorragia, conduzir à cessação da mesma e desencorajar possíveis episódios semelhantes ao longo do ciclo seguinte (4,5,10,14,26,29).

Quando contabilizamos também o *spotting* (sem necessidade de proteção higiénica) e comparamos o número total de dias de hemorragia e/ou *spotting* ao longo de um ano em regimes alargados/contínuo e regimes cíclicos clássicos, na maioria das vezes não observamos diferenças estatisticamente relevantes (2,4,5,14,19). Contudo, alguns estudos demonstraram um menor número de dias de hemorragia e/ou *spotting* nos grupos de regimes alargados/contínuo (26). Nestes estudos, esta discrepância progride ao longo dos ciclos e torna-se significativa no terceiro e quarto trimestres. Quando comparamos o número de dias de hemorragia e/ou *spotting* no primeiro e no último trimestre dos regimes alargados/contínuo verificamos valores consideravelmente inferiores nas avaliações finais (2,4,5,14,26).

Em relação à qualidade das perdas hemorrágicas, regimes alargados têm hemorragias de privação com menor fluxo e de menor ou igual duração, além de que, quando comparados com regimes cíclicos clássicos, apresentam menos dias de hemorragia moderada/severa (14,15).

Eficácia no tratamento de distúrbios relacionados com o ciclo menstrual

Distúrbios Pré-Menstruais

Distúrbios pré-menstruais incluem o síndrome pré-menstrual, a disforia pré-menstrual e o agravamento pré-menstrual de outras condições médicas (30).

Considera-se que uma mulher tem síndrome pré-menstrual se existirem queixas de sintomas físicos e/ou psicológicos recorrentes durante a fase lútea do ciclo menstrual, e que

estas se resolvam com o fim do período menstrual. Sintomas pré-menstruais ocorrem em cerca de 95% de todas as mulheres em idade fértil e a severidade dos sintomas pode variar de mulher para mulher. No seu extremo mais severo, a síndrome pré-menstrual pode apresentar-se como disforia pré-menstrual (DPM), cujo diagnóstico se faz na presença de pelo menos 5 sintomas, um dos quais incluído nos sintomas psicológicos principais, além de que esta sintomatologia deverá ser severa pré período menstrual e moderada ou ausente após este terminar. Entre os vários sintomas listados foram registados: depressão, sensação de desespero ou culpa, ansiedade/tensão, alterações de humor, irritabilidade/raiva persistente, interesse diminuído, fraca capacidade de concentração, fadiga, desejos alimentares ou aumento de apetite, distúrbios do sono, sensação de perda de controlo ou de sobrecarga, fraca coordenação, cefaleias, dores, inchaço/ganho de peso, câibras e mastalgia (31-33).

Muitas mulheres com DPM demonstram uma sensibilidade emocional anormal às normais flutuações cíclicas hormonais, o que levantou a hipótese de que uma estabilização destes níveis hormonais poderia ser uma abordagem terapêutica. Atualmente os COC monofásicos são considerados um método alternativo de tratamento, com a possibilidade de reduzir a sintomatologia pré-menstrual (26,32,33).

Os regimes cíclicos clássicos 21/7 permitem flutuações contínuas de estradiol, quer durante o período de pílulas hormonalmente ativas, quer durante o ILH, pelo que foi posta a hipótese de que um regime alargado/contínuo poderia trazer benefícios terapêuticos superiores (32).

Investigações em relação às implicações da utilização de regimes alargados/contínuo de COC ao longo do tempo revelaram uma melhoria na sintomatologia da síndrome pré-menstrual e da disforia pré-menstrual, nomeadamente nas cefaleias, irritação genital, cansaço, dismenorreia, mastalgia, alterações comportamentais, acne e inchaço. No entanto, alguns resultados mantêm-se inconsistentes, afirmando não haver diferenças significativas entre regimes alargados/contínuo, o regime cíclico tradicional e o placebo, apesar da redução dos sintomas associados ao ciclo menstrual no grupo placebo ter sido remarcável (2,4,6-8,10,15,23-26,29,32).

Evidências sugerem que o COC com maior eficácia no tratamento de DPM é a formulação de 20mcg de EE com 3mg de drospirona, em regime alargado de 24/4. Isto deve-se não só à dose reduzida de EE e ao ILH mais curto, mas também às propriedades anti-mineralocorticóides e anti-androgénicas da drospirona (33).

Enxaquecas

Cerca de 18% das mulheres sofrem de enxaquecas. Clinicamente, esta está classificada em dois tipos: enxaquecas com aura e sem aura (15,34).

CHC estão contraindicados no caso de enxaquecas com aura, pelo aumento do risco de AVC Isquémico (35). Porém, estas recomendações são baseadas em estudos dos anos 60 e 70, quando os COC ainda continham doses significativamente elevadas de estrogénio (16).

Mais de metade das enxaquecas sem aura está fortemente associada à menstruação, sugerindo que a diminuição dos níveis de estrogénio durante os últimos dias do ciclo tem implicação na patogénese destes ataques. Esta diminuição estrogénica pode ainda aumentar a suscetibilidade vascular a outros fatores, incluindo às prostaglandinas (15,34).

Apesar de alguns contraceptivos hormonais combinados poderem despoletar ou piorar enxaquecas, a sua correta utilização pode prevenir ou reduzir a sintomatologia, nomeadamente no caso de cefaleias por abstinência estrogénica (15,16,34,35).

Em mulheres com enxaquecas associadas à menstruação, uma diminuição superior a 10 µg de EE nos níveis de estrogénio pode despoletar uma enxaqueca por privação estrogénica. Como tal, enxaquecas pré-menstruais, sensíveis à privação de estrogénios, podem piorar durante o ILH de 7 dias de um regime cíclico clássico, já que todos os regimes cíclicos clássicos de COC disponíveis atualmente propiciam uma queda superior a 10 µg nos níveis de EE (15,16).

Os regimes alargados planeados com ILH mais curtos (2 a 6 dias) e o regime contínuo estão associados a uma maior supressão ovárica e a menores flutuações hormonais, o que os torna uma boa opção na prevenção deste tipo de enxaquecas, apesar de existirem ainda alguns COC, que, ao diferirem nas formulações e no tipo de regime alargado, provocam uma diminuição nos níveis de EE superior a 20µg (2,16,34).

Ao compararmos um regime cíclico clássico e um regime alargado, apesar de ambos os grupos apresentarem uma redução importante na intensidade e duração das enxaquecas pré-menstruais, as utilizadoras do regime alargado apresentaram maiores benefícios, desde o primeiro ciclo, o que se confirmou através da diminuição do número de dias de improdutividade (2,7,34,35).

Tratar as enxaquecas pré-menstruais, relacionadas ou não à privação estrogénica, com várias formulações contraceptivas é seguro e vantajoso, no entanto é necessária uma

colaboração estreita entre um neurologista e um ginecologista, não só de modo a avaliar os prós e contras deste tipo de contraceção hormonal, mas também para detetar precocemente qualquer efeito adverso que possa levar a alterações na medicação ou até mesmo à sua suspensão (34).

Benefícios Não Contraceptivos

Os regimes alargados/contínuo permitem às mulheres, em cooperação com os seus médicos, gerir o seu ciclo menstrual de acordo com o seu estilo de vida, nomeadamente planejar hemorragias de privação de forma a evitar que estas coincidam com momentos importantes da sua vida (10,19,22,25).

Um outro efeito óbvio e intencional dos regimes alargados/contínuo é a redução da frequência de ILH, com a conseqüente diminuição do número de hemorragias de privação. Estas, e os sintomas daí derivados, estão associadas a custos pessoais, económicos e sociais importantes. Uma redução na frequência deste tipo de hemorragias pode resultar na diminuição da utilização de produtos higiénicos femininos e de analgésicos, além de evitar o absentismo laboral e escolar, o que por sua vez pode conduzir a um aumento da produtividade (7,13,23,25). Apesar disto, as mulheres que utilizam regimes alargados/contínuo podem vir a ter mais custos financeiros em testes de gravidez, devido ao grau de amenorreia atingida, e em consultas médicas, devido à maior probabilidade de hemorragias espontâneas no início da utilização (23).

Alguns sintomas experienciados durante o ILH, decorrentes ou não da abstinência hormonal, de que são exemplos alterações dermatológicas, alterações de humor, cefaleias, irritação genital, cansaço, inchaço e dismenorreia, podem ser minimizados, quer em frequência, quer em severidade, ou mesmo evitados, com a redução ou remoção do ILH (7,10,14,19,20,23).

Regimes alargados/contínuo são frequentemente prescritos com intuito terapêutico em adolescentes com hemorragias menstruais abundantes, síndrome pré-menstrual, diáteses hemorrágicas ou convulsões catameniais, onde a evicção da menstruação está indicada. Podem também ser utilizados em mulheres com distúrbios comportamentais cíclicos, como automutilação e agressão, ou em mulheres com deficiências do desenvolvimento ou de aprendizagem, com o objetivo de melhorar a higiene pessoal (2,7,22,25). Outras condições que podem melhorar com a utilização de regimes alargados/contínuo incluem ainda síndrome do intestino irritável, diabetes, fibrose quística, porfíria e artrite reumatóide (22).

COC utilizados em regimes alargados/contínuo podem providenciar um melhor controlo da síndrome de ovários poliquísticos (4).

Os regimes alargados/contínuos demonstraram ainda ser benéficos enquanto estratégia terapêutica adicional em mulheres com depressão medicada, que experienciavam uma exacerbação pré-menstrual dos sintomas, apesar da utilização de antidepressivos. A adição de COC neste tipo de regime levou a uma melhoria significativa ou mesmo à eliminação desses sintomas, sem qualquer aumento na dosagem de antidepressivos (36).

Endometriose e Dismenorreia

A endometriose define-se através da presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, nomeadamente na cavidade pélvica (27,37). Os implantes de tecido endometrial podem provocar inflamação crónica com o conseqüente aumento de citocinas e prostaglandinas que, por extensão, poderão levar à irritação ou invasão dos nervos do assoalho pélvico (38). Afeta cerca de 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva e é bastante comum em mulheres com dor pélvica crónica e/ou infertilidade (27,37). Esta doença está clinicamente associada com sintomas dolorosos (dispareunia, dismenorreia, dor pélvica crónica e disquesia) e infertilidade, o que pode diminuir significativamente a qualidade de vida (39). É um distúrbio estrógeno-dependente e os sintomas devem-se às flutuações hormonais fisiológicas do ciclo menstrual (39). Como tal, após a menopausa, verifica-se geralmente uma melhoria da sintomatologia e uma regressão das lesões (27,37).

A cirurgia laparoscópica é o *gold standard* para diagnosticar esta doença e as lesões podem ser removidas no momento da cirurgia. No entanto, é necessária terapia hormonal na gestão da doente a longo prazo, com ou sem cirurgia associada, de forma a melhorar a sintomatologia dolorosa e a prevenir recorrências. Os COC em regimes alargados estão incluídos nos tratamentos de primeira linha da endometriose, de acordo com as *guidelines* terapêuticas do Congresso Americano de Obstetras e Ginecologistas (27,37).

A dismenorreia está definida como dor do tipo cólica, cíclica, pélvica ou nos quadrantes abdominais inferiores, que ocorre imediatamente antes e/ou durante a menstruação e afeta aproximadamente 50-90% das mulheres em idade fértil (29). Pode ser primária ou secundária, se for resultado de uma doença, de que são exemplos a endometriose, a adenomiose ou fibromas uterinos (27,40).

A dismenorreia está associada a uma diminuição da qualidade de vida, depressão e ansiedade (28). Quando não tratada, a dismenorreia primária é a principal causadora de dor pélvica crónica em mulheres, com as consequentes comorbilidades associadas (28).

A dismenorreia primária é geralmente atribuída ao excesso de produção de prostaglandinas que ocorre durante a menstruação. Esta hiperprodução leva a contrações uterinas anormais, a vasoconstrição dos pequenos vasos uterinos (com a consequente diminuição do fluxo sanguíneo) aumenta a sensibilidade dos recetores à dor e provoca isquemia, o que, em conjunto, contribui para a dor pélvica. Assim, a supressão da menstruação poderá ser uma terapêutica viável (28).

Contraceptivos hormonais combinados cíclicos são normalmente utilizados como segunda linha de tratamento para a dismenorreia, sendo a primeira linha AINE. Os COC nem sempre são eficazes no tratamento de dismenorreia, pois, ao induzirem a hemorragia de privação, o ILH permite também alguma produção de prostaglandinas, o que pode levar a dor persistente (28,29,40).

A administração em regimes alargados/contínuos de COC pode apresentar um maior benefício terapêutico em relação ao regime cíclico clássico, especialmente devido à redução/eliminação do ILH e das contrações uterinas associadas. A supressão ovárica mantida vai também impedir a estimulação do endométrio (27,28).

Um estudo aleatorizado demonstrou uma eficácia semelhante na redução de dismenorreia em ambos os regimes cíclico clássico e alargados/contínuo aos 6 meses. Contudo, demonstrou-se um alívio da dor superior aos 3 meses nos regimes alargados/contínuo (28).

Os COC apresentam ainda a vantagem de poderem ser iniciados como terapêutica empírica quando há suspeita de diagnóstico de endometriose. Nas restantes opções terapêuticas, geralmente aguardamos um diagnóstico laparoscópico definitivo antes de qualquer intervenção (38).

No entanto, a percentagem de pacientes que permanecem com dismenorreia, por endometriose, é superior após tratamento com contraceptivos hormonais combinados, quando comparada com outras opções terapêuticas, como por exemplo, excisão laparoscópica (38).

Ambos os regimes alargados/contínuo e cíclico clássico resultam em reduções clínicas e estatisticamente importantes em relação aos valores de dismenorreia em mulheres com

endometriose. No entanto os regimes com um ILH mais curto, ou mesmo inexistente demonstraram benefícios superiores em alguns estudos (7,19,20,28,29,38,39).

Os regimes alargados/contínuo também demonstraram uma diminuição e atraso na recorrência de endometriomas após excisão cirúrgica, além de uma diminuição da dor e melhoria de sintomas mais duradoura (2,10,27). No entanto, ainda existem evidências de limitações na utilização de COC, nomeadamente a possibilidade de efeitos negativos na endometriose, além do risco acrescido de efeitos secundários graves, como TEV, em determinadas populações (38).

Retorno à Fertilidade

Tal como o regime cíclico clássico, os regimes alargados/contínuo não afetam o retorno à fertilidade após descontinuação. Cerca 98-99% das utilizadoras em regimes alargados/contínuo ovulam em média 30 dias após cessação dos COC (o que pode ser avaliado por ecografia ou através dos níveis hormonais plasmáticos) ou engravidam em média após 90 dias, que são valores comparáveis aos obtidos após descontinuação de um regime cíclico clássico (2,9,10).

Grau de Satisfação e Taxa de Descontinuação

Os regimes alargados/contínuo permitem às mulheres fazer uma manipulação menstrual, isto é, planejar a hemorragia de privação de modo trimestral, numa agenda flexível, ou eliminá-la completamente, algo que tem suscitado um interesse crescente entre as utilizadoras de COC e que, à partida, poderá conduzir a uma melhoria no grau de satisfação e a uma diminuição nas taxas de descontinuação de COC (2,10,15,24).

Podemos encontrar uma preferência por amenorreia ou por uma menor frequência de períodos menstruais, quer em mulheres de países desenvolvidos, quer de países em desenvolvimento, e, especialmente, em mulheres em destacamentos militares (14,26). A exceção ocorre em determinadas culturas, como em Espanha, onde as mulheres mantêm uma atitude mais conservadora e consideram a menstruação um evento natural necessário (2,25).

Vários dos estudos comparativos entre os regimes alargados/contínuo e cíclico clássico avaliaram o grau de satisfação das pacientes e as taxas de descontinuação consequentes. Todavia, como esta avaliação foi feita de forma inconsistente, alguns resultados apresentam-se controversos (14).

Apesar da diminuição significativa no número de dias de hemorragia, reportada em regimes alargados flexíveis, no geral, existe um grau de satisfação semelhante entre as utilizadoras de regimes alargados/contínuos e as de regimes cíclicos tradicionais, sendo ambos os regimes bem aceites (5,15,21,24,25). A maioria das mulheres que utilizam COC, independentemente do regime utilizado, encontra-se satisfeita ou muito satisfeita com o método contraceptivo escolhido (4,14).

No entanto, utilizadoras de regimes alargados/contínuo podem manifestar um menor grau de satisfação relativamente à possibilidade de hemorragias espontâneas e a preocupação de que a amenorreia implique uma possível gravidez (2,14,19,26) Apesar disto, alguns estudos referiram taxas de satisfação superiores em regimes alargados/contínuos (2,14).

As taxas de descontinuação não apresentam diferenças estatisticamente significativas, podendo variar de 7-42% em regimes alargados/contínuos e de 6-45% em regimes cíclicos clássicos (14). No entanto, alguns estudos demonstram taxas de descontinuação mais elevadas nos regimes alargados/contínuo, devido, possivelmente, a uma maior frequência de EA hemorrágicos ou cefaleias, que são também uma causa importante de descontinuação de COC nos regimes cíclicos clássicos (2,4,14,24,26).

Um estudo aleatorizado controlado realizado na República Dominicana indicou que o principal motivo para descontinuação de COC, em ambos os regimes, terá sido por esquecimento de várias pílulas ou por ficar sem medicação. Esta baixa aderência poderá justificar-se, ainda, pela idade média jovem das participantes (22,7 anos), que seriam menos propensas a seguir o regime de toma diária dos COC (24).

Conclusões

É difícil fazer uma análise dos estudos publicados até hoje, especialmente devido às diferenças no tipo de hormonas utilizadas, na dose e na duração dos regimes alargados. O número de participantes e a duração dos estudos são também demasiado reduzidos, pelo que alguns resultados se mantêm inconsistentes e, apesar de já ter sido demonstrado um perfil de segurança a curto prazo comparável ao do regime cíclico clássico, os regimes alargados/contínuo têm pouca informação relativamente aos efeitos na saúde a longo prazo.

A importância de estudos nesta área pode ser ilustrada pela atual e bem difundida utilização off-label deste tipo de regimes na Europa.

Considera-se que regimes alargados/contínuo de COC são uma abordagem razoável quando comparados com o regime cíclico clássico, pois apresentam uma taxa de satisfação, uma taxa de aderência e um retorno à fertilidade após descontinuação semelhantes, enquanto diminuem a frequência de hemorragias de privação, tornando-as mais leves e de menor ou igual duração às do regime cíclico clássico. Uma redução na frequência deste tipo de hemorragias pode resultar na diminuição da utilização de produtos higiénicos femininos e de analgésicos, além de evitar o absentismo laboral e escolar. No entanto, os regimes alargados/contínuo apresentam mais episódios de *spotting* e hemorragias espontâneas nos primeiros meses de utilização, o que poderá ser um importante motivo de descontinuação.

Uma grande variedade de novos estudos tem explorado novas formas de regimes alargados de COC, nomeadamente a suplementação com baixas doses de estrogénio durante o ILH, para que esta melhore o padrão hemorrágico nos ciclos seguintes.

Investigações em relação às implicações da utilização de regimes alargados/contínuo de COC ao longo do tempo revelaram uma melhoria na sintomatologia pré-menstrual. Não obstante, alguns resultados mantêm-se inconsistentes. Além disso, ambos os regimes alargados/contínuo e cíclico clássico resultam em reduções clínicas e estatisticamente importantes em relação aos valores de dismenorreia em mulheres com endometriose.

Tratar as enxaquecas pré-menstruais, relacionadas ou não à privação estrogénica, com várias formulações contraceptivas é igualmente seguro e vantajoso, ainda que seja necessária uma colaboração estreita entre um neurologista e um ginecologista.

Devido à supressão hormonal contínua, os regimes alargados/contínuo aparentam oferecer uma maior proteção em relação à ocorrência de uma ovulação de escape e, conseqüentemente, de uma gravidez indesejada.

As mulheres estão frequentemente inconscientes da existência de regimes alargados/contínuo e muitas vezes são surpreendidas pelo facto de uma hemorragia de privação não ser necessária. Apesar de a aceitação e visibilidade entre os clínicos e estas mulheres ser lenta, uma evidência científica crescente aponta para a segurança e eficácia de evitar a menstruação através da utilização de regimes alargados/contínuo.

De acordo com a bibliografia mais recente, a exposição hormonal adicional de um regime alargado/contínuo não aumenta o risco clínico, e como tal, após se ter confirmado não haver contra-indicações para a utilização de COC, os regimes alargados/contínuo poderão ser oferecidos como opção às jovens mulheres, que terão oportunidade de decidir com o seu médico que tipo de regime utilizar e quando fazer um ILH.

Referências Bibliográficas

1. Hee L, Kettner LO, Vejtorp M. Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side-effects. *Obstet et Gynecolo Scand.* 2013 Feb;92(2):125–36.
2. Panicker S, Mann S, Shawe J, Stephenson J. Evolution of extended use of the combined oral contraceptive pill. Vol. 40, *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2014 Apr;40(2):133–41.
3. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;27(1): 3–12.
4. Black A, Guilbert E, Costescu D, Dunn S, Fisher W, Kives S, et al. No. 329–Canadian Contraception Consensus Part 4 of 4 Chapter 9: Combined Hormonal Contraception. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017 Apr;39(4):229-268.e5.
5. Hadji P, Neulen J, Schaudig K, Schwenkhagen A, Grimmacher S, Wiegatz I. Extended-cycle versus conventional treatment with a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol (30 µg) and levonorgestrel (150 µg) in a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2020 Jun;36(6):513–20.
6. Kripke C. Cyclic vs. continuous or extended-cycle combined contraceptives. *Am Fam Physician.* 2006 Mar;73(5):804.
7. Jacobson JC, Likis FE, Murphy PA. Extended and continuous combined contraceptive regimens for menstrual suppression. *J Midwifery Womens Health.* 2012 Nov-Dec;57(6):585–92.
8. Santos A. Contraceção oral: Enquadramento histórico e farmacológico [Tese de Mestrado]. (Algarve) Portugal: Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia; 2013.
9. Direção Geral da Saúde. Norma de Orientação Clínica de Saúde Reprodutiva/Planeamento Familiar. Programa Nacional de Saúde Reprodutiva. 2008. [Internet]. Available from: <http://www.dgs.pt>
10. Nash Z, Thwaites A, Davies M. Tailored regimens for combined hormonal contraceptives. *BMJ.* 2020 Feb;368:m200. 10.1136/bmj.m200.
11. Howard B, Trussell J, Grubb E, Lage MJ. Comparison of pregnancy rates in users of extended and cyclic combined oral contraceptive (COC) regimens in the United States: a brief report. *Contraception.* 2014 Jan;89(1):25–7.
12. Klipping C, Duijkers I, Fortier MP, Marr J, Trummer D, Elliesen J. Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2012 Apr;38(2):73–83.

13. Nappi RE, Kaunitz AM, Bitzer J. Extended regimen combined oral contraception: a review of evolving concepts and acceptance by women and clinicians. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21(2):106–15.
14. Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul;(7):CD004695. pmid:25072731.
15. Dragoman MV. The combined oral contraceptive pill - recent developments, risks and benefits. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Aug;28(6):825–34.
16. Calhoun AH, Batur P. Combined hormonal contraceptives and migraine: an update on the evidence. *Cleve Clin J Med*. 2017 Aug;84(8):631-8.
17. Powell A. Choosing the Right Oral Contraceptive Pill for Teens. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Apr;64(2):343–58.
18. Li J, Panucci G, Moeny D, Liu W, Maro JC, Toh S, et al. Association of Risk for Venous Thromboembolism With Use of Low-Dose Extended- and Continuous-Cycle Combined Oral Contraceptives: A Safety Study Using the Sentinel Distributed Database. *JAMA Intern Med*. 2018 Nov;178(11):1482–8.
19. Wasik M. An update on contraceptive therapy options. *Am J Ther*. 2009 Jan-Feb;16(1):44-55.
20. Nappi RE, Paoletti AM, Volpe A, Chiovato L, Howard B, Weiss H, et al. Multinational, multicentre, randomised, open-label study evaluating the impact of a 91-day extended regimen combined oral contraceptive, compared with two 28-day traditional combined oral contraceptives, on haemostatic parameters in healthy women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2014 Aug;19(4):285–94.
21. Klipping C, Duijkers I, Fortier MP, Marr J, Trummer D, Elliesen J. Long-term tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: results from a randomised, controlled, multicentre study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2012 Apr;38(2):84–93.
22. Sucato GS, Gold MA. Tips for Clinicians Extended Cycling of Oral Contraceptive Pills for Adolescents. Vol. 15. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2002;325-7.
23. London A, Jensen JT. Rationale for eliminating the hormone-free interval in modern oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Jul;134(1):8–12.
24. Nanda K, Lendvay A, Kwok C, Tolley E, Dubé K, Brache V. Continuous compared with cyclic use of oral contraceptive pills in the Dominican Republic: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014 May;123(5):1012–22.
25. Steinauer J, Autry AM. Extended cycle combined hormonal contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007 Mar;34(1):43–55.

26. Wiegratz I, Stahlberg S, Manthey T, Sängner N, Mittmann K, Lange E, et al. Effect of extended-cycle regimen with an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on bleeding patterns, safety, acceptance and contraceptive efficacy. *Contraception*. 2011 Aug;84(2):133–43.
27. Harada T, Kosaka S, Elliesen J, Yasuda M, Ito M, Momoeda M. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2017 Nov;108(5):798–805.
28. Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012 Jun;119(6):1143–50.
29. Strowitzki T, Kirsch B, Elliesen J. Efficacy of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen in women with moderate-to-severe primary dysmenorrhoea: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2012 Apr;38(2):94–101.
30. Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jan;218(1):68–74.
31. Kwan I, Onwude JL. Premenstrual syndrome. *Clin Evid*. 2015 Aug; 2015:0806.
32. Eisenlohr-Moul TA, Girdler SS, Johnson JL, Schmidt PJ, Rubinow DR. Treatment of premenstrual dysphoria with continuous versus intermittent dosing of oral contraceptives: Results of a three-arm randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2017 Oct;34(10):908–17.
33. Rapkin AJ, Korotkaya Y, Taylor KC. Contraception counseling for women with premenstrual dysphoric disorder (PMDD): current perspectives. Vol. 10. *Open Access J Contracept*. 2019 ;10(Sep):27–39.
34. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Bergandi F, et al. Treating migraine with contraceptives. *Neurol Sci*. 2017 May;38(S1 Suppl 1):85–9.
35. Sacco S, Merki-Feld GS, Ægidius KL, Bitzer J, Canonico M, Gantenbein AR, et al.; European Headache Federation (EHF), the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018 Aug;19(1):76.
36. Reid RL, Soares CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Contemporary Diagnosis and Management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 Feb;40(2):215–23.

37. Tafi E, Leone Roberti Maggiore U, Alessandri F, Bogliolo S, Gardella B, Vellone VG, et al. Advances in pharmacotherapy for treating endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16(16):2465–83.
38. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2018 Jul;110(1):137-152.e1.
39. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019 Feb;24(1):61–70.
40. Damm T, Lamvu G, Carrillo J, Ouyang C, Feranec J. Continuous vs. cyclic combined hormonal contraceptives for treatment of dysmenorrhea: a systematic review. *Contracept X*. 2019 Jan 24; 1:100002.