

Anticoncepcionais orais combinados em regime estendido

Combined oral contraceptives in extended regimen

Rogério Bonassi Machado¹
Jarbas Magalhães²
Luciano Melo Pompei³
Hugo Maia Filho⁴

Palavras-chave

Contraceção
Administração e dosagem
Dispositivos anticoncepcionais
Regime estendido
Anticoncepção contínua

Keywords

Contraception
Dosage and administration
Contraceptive devices
Extended regimen
Continuous contraception

Resumo

Denominam-se regimes estendidos em contracepção oral combinada a utilização de pílulas por mais de 28 dias sem pausa, visando a supressão da menstruação. Incluem o uso contínuo dos contraceptivos, bem como de regimes com intervalos trimestrais. Os questionamentos acerca da necessidade da menstruação, bem como dos intervalos mensais entre as usuárias de anticoncepcionais hormonais, motivou, nos últimos anos, o interesse crescente por regimes contraceptivos não convencionais. Nesse sentido, a conveniência e a melhora dos sintomas como cólicas, cefaleia e inchaço figuram entre as principais indicações dos regimes estendidos, além do possível efeito sobre doenças menstruais relacionadas. O propósito deste estudo foi identificar os principais aspectos referentes ao uso dos anticoncepcionais em regime estendido, com ênfase sobre as indicações, formulações disponíveis, padrão de sangramento, efeitos adversos e perfil metabólico.

Abstract

Extended regimens in combined oral contraception mean continuous administration, greater than 28 days of active hormone, in order to avoid menstruation. Extended regimens include some kind of contraception with no interval (as continuous) and with intervals every three months. Questions about the necessity of menstruation, as well as monthly intervals between hormonal contraceptive has motivated the growing interest in unconventional contraceptives regimens. Convenience and improved symptoms such as cramping, bloating and headache are among the main indications for extended regimens, in addition to the possible effect on menstrual-related diseases. The purpose of this study was to identify the main aspects regarding the use of contraceptives in extended regimens, with emphasis on indications, formulations available, bleeding patterns, adverse effects and metabolic profile.

¹ Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí – Jundiaí (SP), Brasil.

² Diretor do Serviço de Ginecologia do Centro Corsini – Campinas (SP), Brasil.

³ Assistente Doutor do Setor de Climatério e Ginecologia Endócrina do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

⁴ Diretor de Pesquisas do Centro de Pesquisa e Assistência em Reprodução Humana (CEPARH) – Salvador (BA), Brasil.

Endereço para correspondência: Rogério Bonassi Machado – Rua do Retiro 424 – 9º andar – CEP: 13209-000 – Jundiaí (SP), Brasil – E-mail: rogeriobonassi@fmj.br

Conflito de interesse: não há.

Introdução

Atualmente, tem-se questionado os benefícios da pausa contraceptiva mensal, uma vez que, do ponto de vista biológico, o sangramento artificial decorrente da privação dos hormônios não parece ser necessário, podendo associar-se à ocorrência de sintomas ligados à menstruação¹ (D). Para algumas mulheres, o sangramento mensal é indesejável, não só pelos sintomas apresentados nesse período, mas também por questões pessoais, como conveniência e praticidade² (C). Nesse sentido, regimes alternativos de uso das pílulas vêm sendo utilizados, como a contracepção contínua, ou mesmo regimes com extensão do uso de pílulas ativas, visando contornar eventuais problemas relacionados à pausa³ (B). Os regimes estendidos em contracepção oral referem-se ao uso por mais de 28 dias de comprimidos ativos, sem pausa, incluindo a contracepção de uso contínuo ou variações, como pílulas com intervalos trimestrais⁴.

Estudos em diferentes países confirmam a preferência das mulheres em eliminar ou reduzir a frequência das menstruações⁵ (B). Os médicos, por sua vez, mostram que têm se adaptado à questão: 87,4% dos profissionais de saúde nos EUA consideraram que a terapia contraceptiva em regime estendido deveria ser oferecida para todas as mulheres que utilizam um contraceptivo oral combinado (COC), sendo que 81% afirmaram que prescrevem rotineiramente o contraceptivo em regime estendido⁶ (B). Cerca de 97% dos ginecologistas alemães já prescreveram COC em regime contínuo por tempo limitado, tanto por motivos médicos como por desejo das pacientes⁷ (B).

As principais indicações do uso estendido ou contínuo dos COC são a preferência da mulher e os problemas associados ao sangramento periódico ou à pausa contraceptiva; ressalta-se que mais de 80% das mulheres que utilizam pílulas em regime estendido o fazem devido a opção pessoal⁸ (C). O presente estudo teve como objetivo identificar os principais aspectos referentes ao uso dos COC, em regime estendido ou contínuo, em particular a aceitação do método, o padrão menstrual, os efeitos metabólicos e o manejo de intercorrências mais comumente observadas com essa modalidade contraceptiva.

Metodologia

Este estudo consiste em revisão bibliográfica de artigos científicos. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica.

Realizou-se revisão dos mais recentes artigos disponíveis na literatura, por meio dos sites da biblioteca americana *National Library of Medicine* (NLM), na base de dados do PubMed e da

Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), elegendo os artigos com maior número de informações e relevância clínica.

A busca foi realizada no período de 20 de agosto a 2 de outubro de 2011, utilizando-se as seguintes palavras-chave: “*combined oral contraceptives*”, “*extended regimens*” e “*continuous regimens*”.

Discussão

Questionamentos sobre a pausa mensal com os COC

O uso tradicional dos COC inclui a administração cíclica por 21 dias, seguida de pausa de sete dias entre os comprimidos, período em que há o sangramento decorrente da privação hormonal. As primeiras pílulas combinadas foram idealizadas com intervalos mensais, embora seja reconhecido o fato de que ciclos de qualquer extensão poderiam ser obtidos⁹ (D); entretanto, acreditava-se que o regime clássico de uso da pílula anticoncepcional proporcionasse padrão de sangramentos periódicos semelhante ao de um ciclo menstrual normal. Sobre esse aspecto reside a maior controvérsia referente à necessidade da pausa contraceptiva: como comparar o ciclo menstrual normal com o ciclo de uso de um contraceptivo?

O sangramento durante a pausa contraceptiva deve-se fundamentalmente à privação hormonal, sendo suprimidos os níveis de gonadotrofinas, à semelhança do estradiol e da progesterona, que se mantêm em patamar constante durante o tempo em que o COC for utilizado; o endométrio encontra-se com padrão secretor, tendendo à atrofia, em decorrência da ação progestacional predominante¹⁰ (B). Por outro lado, o substrato fisiológico da menstruação normal inclui intensa flutuação hormonal, além de aspectos histológicos endometriais definidos – proliferativo e secretor – respectivamente, na primeira e segunda metade do ciclo¹⁰ (B).

Dessa maneira, o conhecimento das diferenças entre a menstruação normal e o sangramento por privação durante a pausa contraceptiva representa elemento preponderante ao se analisar criticamente a real necessidade do intervalo livre da pílula. Sob esse ângulo, não existiria racionalidade científica para a pausa mensal. No entanto, na prática a diferenciação pela paciente entre “sangramento por privação do COC” e “menstruação” não é tão simples: a maior parte das mulheres classifica como “menstruação” qualquer tipo de sangramento, independentemente do uso de um contraceptivo hormonal.

Estudos populacionais vêm há tempos mostrando a tendência em se questionar a real necessidade do sangramento mensal entre as mulheres. Num estudo com 1.001 mulheres em quatro países, Glasier et al.⁵ (B) demonstraram que na Escócia, África do Sul e China há nítida tendência em se procurar opções para

maior extensão dos intervalos menstruais, sendo o sangramento mensal preferido por aproximadamente 40% das mulheres. Em contraste, entre mulheres nigerianas a menstruação mensal foi preferida por 71%.

Dados semelhantes foram anteriormente publicados no Brasil, avaliando exclusivamente usuárias de contraceptivos orais⁸ (C). Nesse estudo, pode-se ainda analisar o impacto do conhecimento sobre a ação dos contraceptivos, uma vez que foram entrevistadas médicas, estudantes de medicina e pacientes. A maior parte das mulheres preferiu sangramentos não mensais com o uso das pílulas, correspondendo a 62% do total dos três grupos. Ao se avaliar separadamente, pode-se notar que as médicas foram as que menos preferiram o sangramento mensal (16%), seguidas das estudantes de medicina (30,6%) e das pacientes (47%).

Assim, ao se analisar exclusivamente parâmetros referentes à conveniência ou praticidade, existe hoje a tendência em se questionar a necessidade do intervalo mensal sem pílulas, particularmente entre as mulheres que apresentam maior grau de conhecimento sobre os mecanismos de ação dos contraceptivos orais.

Após a aprovação do primeiro COC em regime estendido nos Estados Unidos, no ano de 2003, Andrist et al.¹¹ (B) demonstraram elevado grau de questionamento sobre a necessidade da menstruação mensal: 63% das mulheres norte-americanas teriam interesse em não menstruar mensalmente.

Indicações e formulações utilizadas em regime estendido

Conveniência, sintomas menstruais relacionados (dismenorreia, menorragia, enxaqueca menstrual e síndrome pré-menstrual) e doenças como endometriose representam as principais indicações para o uso estendido dos COC¹² (C). Embora existam situações clínicas específicas que podem influenciar na escolha dos COC em regime estendido, deve-se considerar a preferência individual de muitas mulheres, responsáveis pela maior parte das indicações na prática¹² (C).

A primeira referência ao uso do COC em regime contínuo ou estendido encontrada no Medline é de 1977, um trabalho publicado por Loudon et al.¹³ (C), no qual os autores avaliaram o esquema de 84 dias de pílula seguida por 6 de intervalo, ou seja, quatro cartelas de pílula anticoncepcional tradicional de 21 drágeas cada. A formulação estudada continha etinilestradiol (EE) na dose de 50 mcg e linestrenol 2,5 mg, uma associação que não existe no Brasil. Os autores observaram alta taxa de aceitação entre as 196 participantes. Apesar desse primeiro estudo ter sido com pílula de alta dose, a grande maioria dos trabalhos que o seguiram foram com pílulas de menor dose, sendo que quase todas as formulações mais populares de pílulas combinadas foram estudadas em regime de ciclo estendido.

Há estudos com os mais diversos esquemas, por exemplo:

- EE 30 mcg e acetato de noretindrona (NETA) 1 mg¹⁴ (B);
- EE 20 mcg e NETA 1 mg¹⁵ (B);
- EE 30 mcg e levonorgestrel (LNG) 150 mcg¹⁶ (B);
- EE 20 mcg e LNG 100 mcg¹⁷ (B);
- EE 20 mcg e LNG 90 mcg¹⁸ (B);
- EE 20 mcg e desogestrel (DSG) 150 mcg¹⁹ (C);
- EE 30 mcg e gestodeno (GSD) 75 mcg²⁰ (B);
- EE 30 mcg e drospirenona (DRSP) 3 mg²¹ (B);
- EE 30 mcg e dienogeste 2 mg²² (B);
- EE 30 mcg e acetato de clormadinona 2 mg²³ (B).

Há que se destacar, todavia, que as formulações mais estudadas são as que contêm o LNG. Há vários trabalhos também avaliando as formulações com DRSP, DSG e NETA.

Nos Estados Unidos, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou as formulações contendo EE 30 mcg e LNG 150 mcg (regime 84/7) seguido de 7 dias de placebo, EE 30 mcg e LNG 150 mcg (regime 84/7) seguido por 7 dias de EE 10 mcg isolado, EE 20 mcg e LNG 100 mcg (regime 84/7) seguido por 7 dias de EE 10 mcg isolado, EE 20 mcg e LNG 90 mcg (regime de uso contínuo)²⁴ (D).

No Brasil, as formulações prontas comercialmente para uso contínuo têm formulação EE 30 mcg com GSD 75 mcg ou EE 30 mcg com DRSP 3 mg²⁵ (D).

Padrão de sangramento com os regimes estendidos

A presença de sangramento de escape ou *spotting* em usuárias de contracepção contínua é um dos problemas mais comuns associado com esse regime de administração. Embora o ideal na contracepção em regime estendido seja a obtenção da amenorreia na totalidade das pacientes, o que se observa, tanto na prática clínica como nos ensaios realizados, é que o padrão de sangramento pode ser errático, principalmente nos primeiros seis meses de uso, com tendência de melhora com o tempo de tratamento^{21,26,27} (B, C, B). Entretanto, mesmo com a presença de sangramento irregular, tanto o número total de dias com esse evento, assim como a intensidade dos sintomas menstruais, ainda foram menores que nos regimes tradicionais. As taxas de amenorreia ao sexto mês de uso ininterrupto da associação de EE 30 mcg/GSD 75 mcg é de 81%²⁰ (B), praticamente o mesmo observado com o uso contínuo de EE 20 mcg/LNG 90 mcg¹⁸ (B); enquanto que, a associação EE 30 mcg/ DRSP 3 mg apresenta taxa de amenorreia ao sexto mês ao redor de 62%²¹ (B).

A compreensão das causas subjacentes ao sangramento irregular com os regimes estendidos tem sido objeto de crescente número de estudos. Apesar de sua ocorrência imprevisível, os sangramentos de escape tendem a ocorrer com maior frequência

nos primeiros meses de tratamento. Os sintomas menstruais podem também ressurgir concomitantemente com o aparecimento do sangramento irregular, o que poderia sugerir uma etiologia comum²⁸ (D). Uma possível explicação para a ocorrência de sangramento irregular na presença de um regime contraceptivo contínuo seria o aumento da inflamação no endométrio, de maneira semelhante ao que ocorre nesse tecido com a queda da progesterona e o início do sangramento menstrual²⁸ (D). Nesses casos, entretanto, a causa não seria a interrupção do uso do progestagênio, mas uma diminuição do número de receptores para a progesterona no tecido endometrial²⁸ (D). A interrupção da ação anti-inflamatória do receptor da progesterona estimularia a ativação da enzima ciclooxigenase 2 (Cox-2) endometrial: o aumento da expressão dessa enzima foi observado nos endométrios de pacientes com sangramento de escape durante o uso de contraceptivos orais em regime contínuo^{29,30} (B). A ativação da Cox-2, nesses casos, estimularia a produção no endométrio de prostaglandinas pró-inflamatórias como a prostaglandina E2 (PGE2), que seriam responsáveis pelo sangramento uterino e a dor associada³¹ (B).

Outros regimes estendidos, como o uso trimestral, apresentam diferentes padrões de sangramento. O estudo de Anderson e Hait, realizado em 2003, abordou a utilização estendida trimestral de contraceptivos orais¹⁶ (B). De forma multicêntrica e com duração de um ano, estudaram a associação de EE30/LNG150 tanto no esquema cíclico tradicional (21/7) quanto no esquema estendido (84 dias da pílula combinada com 7 dias de placebo). Posteriormente, já em 2006, um novo estudo foi realizado com a mesma associação de EE30/LNG150, porém com administração de 84 dias consecutivos seguidos de 7 dias de EE10 em monoterapia³² (B). A amenorreia foi predominante durante o período de tratamento com comprimidos ativos (84 dias), atingindo mais de 90% das usuárias. Tanto no regime com pausa sem hormônios, quanto na administração de 10 mcg de EE no intervalo, os sangramentos programados ocorreram com tendência decrescente no período de um ano, atingindo 60% das mulheres após o primeiro ciclo trimestral e 40% no quarto ciclo trimestral^{16,32} (B).

Manejo do sangramento irregular durante o uso dos regimes estendidos

O manejo do sangramento irregular é de grande importância para a adesão da paciente ao tratamento, uma vez que maiores taxas de amenorreia associam-se a maiores índices de satisfação³³ (C). A orientação inicial, atentando para os índices de sangramento previstos, particularmente nos primeiros meses do uso em regime estendido, é bastante válida, minimizando

o abandono precoce do método. Entretanto, a abordagem terapêutica pode ser empregada diante de situações persistentes. Várias modalidades terapêuticas têm sido sugeridas, como o uso de anti-inflamatórios não hormonais, estrogênios e ácido tranexâmico³⁴. Mais recentemente, um modelo simples foi proposto para tratar o sangramento irregular durante o uso contínuo de contraceptivos orais³⁵ (B). Pacientes que apresentavam sangramento irregular durante o uso desse regime, apresentavam índices maiores de amenorreia quando eram instruídas a parar o contraceptivo durante três dias. Isso permitia a eliminação da mucosa endometrial, sem que ocorressem as flutuações hormonais presentes quando o intervalo livre de hormônios é de sete dias. Dessa forma, diante de sangramento irregular, a pausa de três dias possibilita a manutenção da amenorreia nos períodos subsequentes³⁵ (B).

Impacto dos regimes estendidos sobre os sintomas menstruais relacionados

Os efeitos do regime estendido ou contínuo do contraceptivo combinado oral nos sintomas menstruais foram investigados por dez estudos indexados no MedLine, publicados entre 2002 e 2010.

Em estudo retrospectivo, publicado em 2002, mulheres usuárias de pílulas anticoncepcionais combinadas com sintomas associados ao declínio hormonal do intervalo entre cartelas foram orientadas a tomar o anticoncepcional continuamente. Das 292 mulheres seguidas, as principais razões primárias para indicação do uso estendido foram cefaleia menstrual (35%), dismenorreia (21%), hipermenorreia (19%) e sintomas pré-menstruais (13%). O regime contínuo foi eficaz no controle dos sintomas que haviam levado essas mulheres ao uso do regime estendido³⁶ (C).

Um estudo observacional prospectivo seguiu mulheres utilizando COC composto por EE 30 mcg e DRSP 3 mg, sendo que 175 utilizaram a associação em esquema de ciclo estendido (42 a 126 dias de uso ininterrupto) e 1.221 o fizeram em esquema cíclico tradicional (21/7). Os investigadores observaram que o ciclo estendido em comparação ao tradicional teve maior melhora na dismenorreia (65 *versus* 50%, respectivamente, $p=0,0016$); maior alívio na sensibilidade mamária (50 *versus* 40%, respectivamente, $p=0,0046$) e maior melhora no edema (49 *versus* 34%, respectivamente, $p<0,0001$)³⁷ (C).

Em 2003, um ensaio pequeno ($n=32$) estudou por seis ciclos a associação EE 20 mcg com LNG 100 mcg, comparando o esquema contínuo (168 dias de uso sem pausa) ao esquema tradicional. Os sintomas relacionados à menstruação eram um dos objetivos secundários desse ensaio. Os autores encontraram menos dias com inchaço (0,7 *versus* 11,1 dias, respectivamente,

$p=0,04$) e com dor menstrual (1,9 *versus* 13,3 dias, respectivamente, $p<0,01$)¹⁷ (B).

Também, em 2003, Vercellini et al. estudaram 50 mulheres com endometriose tratada cirurgicamente e que apresentaram recidiva da dismenorreia apesar do uso do COC em esquema cíclico tradicional. Eles então administraram a associação EE 20 mcg com DSG 150 mcg continuamente, por dois anos. Encontraram redução de quase 60% na dismenorreia medida por escala analógica visual e de 70% nos relatos verbais¹⁹ (C).

Coffee et al. avaliaram os efeitos da mudança do esquema tradicional de COC para o esquema de ciclo estendido de EE 30 mcg com DRSP 3 mg, por 168 dias em 102 mulheres, por meio de escore de 17 sintomas físicos e emocionais. Encontraram redução estatisticamente significativa desse escore associado ao uso em ciclo estendido³⁸ (C).

Sulak et al. publicaram separadamente os dados do estudo acima referentes apenas à cefaleia. Os escores de cefaleia dos 28 primeiros dias de uso do COC contínuo foram comparados aos escores do esquema tradicional (21/7), que as pacientes haviam usado antes de entrarem na fase de uso contínuo. Não houve diferença no escore para os dias 1 a 24 entre esquema contínuo e tradicional; porém, o escore de cefaleia foi estatisticamente menor para o grupo contínuo nos dias 25 a 28 da primeira cartela, em comparação aos dias correspondentes da pílula em esquema cíclico tradicional, cumprindo ressaltar que, enquanto na fase de uso contínuo as pacientes estavam tomando comprimidos ativos, na fase prévia de uso cíclico tradicional, elas não tomavam comprimidos nos dias correspondentes. A duração em horas das cefaleias também foi menor na fase de uso contínuo, assim como o número de cefaleias persistentes após medicações analgésicas³⁹ (C).

Os mesmos autores publicaram uma extensão do estudo original, na qual as pacientes usaram a pílula composta por EE 30 mcg + DRSP 3 mg em esquema contínuo por tempo total de um ano ($n=80$). Os investigadores reportaram que o alívio observado na primeira etapa do estudo quanto aos sintomas cefaleia, humor e dor pélvica permaneceram durante esse período extra de tempo, ou seja, houve sustentação da melhora dos sintomas associados à menstruação no uso estendido por um ano em comparação ao uso em ciclo tradicional³³ (C).

Em 2008, foi publicado um estudo randomizado, duplo-cego, com 62 mulheres, que comparou o uso contínuo (por 168 dias) ao uso em ciclo tradicional (21/7) do COC contendo EE 20 mcg e NETA 1 mg. Quanto aos sintomas relacionados à menstruação, os investigadores encontraram melhora no grupo contínuo em comparação ao cíclico da escala de dor (variação em relação ao basal: -5,8 *versus* +2,6, respectivamente, $p=0,01$) e da escala de

mudança de comportamento (variação em relação ao basal: -3,0 *versus* +1,4, respectivamente, $p=0,04$)⁴⁰ (B).

Os efeitos da mudança de COC composto por EE 30 mcg e DRSP 3 mg de regime tradicional (21/7) para regime de ciclo estendido (84/7) foram avaliados por Seidman et al. em 103 pacientes (sendo que 86 completaram o primeiro período [84/7 dias] e 72 completaram o segundo período [84/7 dias] de ciclo estendido). Em relação ao basal, quando as pacientes haviam usado pílula em esquema tradicional, eles encontraram (estendido *versus* tradicional, respectivamente): redução de menorragia (sangramento intenso: 8,3 *versus* 28,4%, $p<0,05$), sangramento intermenstrual (43,1 *versus* 79,8%, $p<0,05$), distensão abdominal (20,8 *versus* 56,0%, $p<0,05$), sensibilidade mamária (15,3 *versus* 41,3%, $p<0,05$), humor depressivo (16,7 *versus* 36,7%, $p<0,05$) e irritabilidade (20,8 *versus* 51,4%, $p<0,05$)²⁶ (C).

Um estudo, brasileiro, randomizado aberto comparou os esquemas 28/7 e 168/7 da pílula composta por EE 30 mcg e DRSP 3 mg quanto aos sintomas relacionados à menstruação. Os pesquisadores encontraram redução para os grupos contínuo e cíclico, respectivamente, de 52 e 37% nas queixas de dismenorreia, de 54 e 21% nas queixas de cefaléia, e de 76 e 54% nas queixas de náusea. Houve redução de 89%, no grupo contínuo, da queixa de aumento de apetite, contra redução de 43%, no cíclico. Todas essas reduções foram estatisticamente significantes apenas para o grupo de uso contínuo em relação ao basal²¹ (B). O edema foi reduzido com significância em ambos os grupos (70 e 57% de redução em relação ao basal nos grupos contínuo e cíclico, respectivamente). A mastalgia reduziu-se em ambos, porém, com significância apenas no grupo cíclico (41 *versus* 73% para contínuo e cíclico, respectivamente). A irritabilidade diminuiu 53% no grupo contínuo e 43% no cíclico; porém, sem alcançar significância estatística em nenhum dos grupos²¹ (B).

Um estudo mexicano avaliou o uso, em ciclo estendido (42/7), de uma pílula composta por EE e DSRP, o anel vaginal e o adesivo anticoncepcional (transdérmico), por 12 meses ($n=120$), e encontrou que todos reduziram mastalgia e dor menstrual em relação ao basal com significância estatística⁴¹ (C).

Finalmente, uma revisão sistemática da *Cochrane Library* informa que os poucos estudos de pílula anticoncepcional em regime de ciclo estendido que abordaram os sintomas menstruais concluíram que esse regime foi melhor em termos de cefaleia, irritação genital, cansaço, inchaço e dor menstrual⁴.

Uso em longo prazo: segurança e efeitos metabólicos

Efeitos em longo prazo sempre devem ser considerados quando se avalia um anticoncepcional de uso estendido ou contínuo. Essa é sempre uma indagação de ginecologistas ao prescrever a medicação e

das mulheres ao optarem por supressão menstrual por períodos mais longos de tempo. A avaliação de efeitos adversos com o uso estendido de uma combinação EE/LNG mostrou como um dos mais prevalentes a cefaleia, presente em 17% dos casos estudados³² (B).

Em outro estudo, avaliando a associação EE/LNG no regime de 84 dias com 7 dias de EE10, por um período ainda mais longo, de 3 anos, observaram-se como principais efeitos adversos a cefaleia (9,4%), a metrorragia (9,1%), o ganho de peso (6,9%) e a dismenorreia (4,4%)⁴² (B).

Os pesquisadores da área contraceptiva têm se preocupado em saber se as alterações endometriais causadas pelos anticoncepcionais administrados de forma cíclica convencional (21/7) são as mesmas observadas no uso estendido ou contínuo dos anticoncepcionais orais. Foidart et al. estudaram a combinação de EE30 com DRSP 3 mg num regime de 126 dias, em 177 mulheres de 18 a 35 anos. Um subgrupo de 30 dessas mulheres foi submetido à biópsia de endométrio ao final dos 126 dias de uso da combinação EE/DRSP. Todas as amostras endometriais analisadas mostraram resultados normais, não se observando nenhum caso de hiperplasia endometrial entre elas. Além disso, o estudo comprovou a alta eficácia, com poucos efeitos adversos e com boa aceitação entre as mulheres usuárias da combinação EE/DRSP em regime estendido de 126 dias²⁷ (B). Outros estudos, envolvendo associações de EE 20 mcg/LNG 90 mcg, em regime contínuo ou trimestral, também não mostraram anormalidades endometriais^{32,43} (B).

Outro aspecto relevante recai sobre a possibilidade de efeitos cumulativos dos esteroides quando usados por maiores períodos. Para entender os efeitos do uso contínuo de anticoncepcionais orais, DiLiberti et al. estudaram a farmacocinética da associação de EE 30 mcg/LNG 150 mcg com amostras colhidas nos dias 1, 21, 84 e 91, dosando-se as concentrações de LNG e EE⁴⁴ (B). Pode-se observar que os níveis séricos de EE/LNG, usados num regime estendido e com maior dose de estrogênio na última semana, são semelhantes aos níveis hormonais séricos observados para um contraceptivo combinado cíclico. Os dados permitem concluir que não parece haver depósito adicional de componentes hormonais ao logo do tempo de exposição⁴⁴ (B).

Aspectos metabólicos também podem gerar dúvidas diante da escolha de contraceptivos em regime estendido.

Machado et al. observaram o impacto do uso contínuo do EE (30 mcg) com Gestodeno (75 mcg), durante seis meses em mulheres com idade em torno de 25 anos. Os perfis lipídico, de carboidratos e de coagulação foram semelhantes aos encontrados em mulheres em uso de anticoncepção oral convencional, com pausas a cada 21 dias²⁰ (C).

Em estudo randomizado conduzido por Wiegratz et al., em 2010⁴⁵ (B), foi avaliada a combinação de EE com outro

progestagênio, o dienogeste. Voluntárias receberam um COC com 30 mcg EE e 2 mg DNG (EE/DNG) na forma de administração convencional (13 ciclos com 21 dias de tratamento + 7 dias livres de hormônios) ou usando um regime estendido de 4 ciclos de 84 dias de administração contínua + 7 dias livres de hormônios). O perfil lipídico encontrado foi comparável nos dois grupos de mulheres, com discreta diminuição do HDL e do LDL, embora se tenha observado um aumento significativo das taxas de VLDL e dos triglicérides. A conclusão foi que as modificações do metabolismo lipídico foram muito semelhantes em ambos os grupos, com respeito aos marcadores de riscos cardiovasculares.

Mais recentemente, estudando a combinação de EE (30 mcg) com DRSP (3 mg), Machado et al. enfatizaram que o efeito do uso contínuo dessa associação nos parâmetros de coagulação foram semelhantes aos obtidos com o seu uso cíclico, com sete dias de intervalo. Os autores concluíram que seria lógico supor que o risco tromboembólico da associação EE/DRSP em seu uso contínuo seria o mesmo estabelecido para pílulas usadas no padrão cíclico tradicional⁴⁶ (B). Entretanto, deve-se ressaltar a ausência de estudos epidemiológicos envolvendo o risco de tromboembolismo venoso e os contraceptivos combinados orais em regime estendido. Por outro lado, o uso cíclico da combinação de EE e DRSP tem sido associado a maior risco tromboembólico em comparação ao EE/LNG⁴⁷ (B), a despeito do baixo risco absoluto para o tromboembolismo venoso em usuárias de COC.

Conclusões

Os regimes estendidos em contracepção oral combinada representam opções fundamentadas na conveniência da supressão da menstruação, na melhora dos sintomas menstruais relacionados, em particular da cefaleia, cansaço, inchaço e dismenorreia^{2,3,8,21} (C, B, C, B). O padrão de sangramento irregular com o uso estendido ou contínuo dos COC ocorre em menor escala do que com as pílulas com pausa mensal; as taxas de amenorreia, por sua vez, situam-se entre 60-80% ao redor de seis ciclos ininterruptos de uso^{18,20,21} (B). As evidências disponíveis apontam para similaridade entre os eventos adversos quando comparados aos regimes de uso tradicional de COC, bem como o perfil metabólico e de coagulação^{18,32,42,46} (B). As evidências existentes comparando os COC, em regimes estendidos ou contínuos, aos regimes tradicionais, com pausa mensal, são de boa qualidade. Entretanto, a grande diversidade das formulações utilizadas limita a realização de metanálises, sendo necessária, no futuro, a realização de maior número de estudos, particularmente avaliando aspectos referentes à satisfação e aos sintomas menstruais relacionados.

Leituras suplementares

1. Nelson AL. Extended-cycle oral contraception: a new option for routine use. *Treat Endocrinol.* 2005;4(3):139-45.
2. Den Tonkelaar I, Oddens BJ. Preferred frequency and characteristics of menstrual bleeding in relation to reproductive status, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use. *Contraception.* 1999;59(6):357-62.
3. Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception.* 2003;68(2):89-96.
4. Edelman A, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library*, 2011, Issue 08, Art. No. CD004695. DOI: 10.1002/14651858.CD004695.pub3.
5. Glasier AF, Smith KB, van der Spuy ZM, Ho PC, Cheng L, Dada K, et al. Amenorrhea associated with contraception-an international study on acceptability. *Contraception.* 2003;67(1):1-8.
6. Sulak PJ, Buckley T, Kuehl TJ. Attitudes and prescribing preferences of health care professionals in the United States regarding use of extended-cycle oral contraceptives. *Contraception.* 2006;73(1):41-5.
7. Wiegatz I, Hommel HH, Zimmermann T, Kuhl H. Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives. *Contraception.* 2004;69(1):37-42.
8. Machado RB, Fernandes CE, Maia EMC, Innocente C, Bastos AC. Percepção do sangramento mensal entre usuárias de contraceptivos hormonais orais combinados. *Reprod Clim.* 2001;16(3):199-205.
9. Pincus G. *The control of fertility.* New York: Academic Press; 1965.
10. Speroff L, DeCherney A. Evaluation of a new generation of oral contraceptives. The advisory board for the new progestins. *Obstet Gynecol.* 1993;81(6):1034-47.
11. Andrist LC, Arias RD, Nucatola D, Kaunitz AM, Musselman BL, Reiter S, et al. Women's and providers' attitudes toward menstrual suppression with extended use of oral contraceptives. *Contraception.* 2004;70(5):359-63.
12. Guilbert E, Boroditsky R, Black A, Kives S, Leboeuf M, Mirosh M, et al. Canadian Consensus Guideline on Continuous and Extended Hormonal Contraception, 2007. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(7 Suppl 2):S1-32.
13. Loudon NB, Foxwell M, Potts DM, Guild AL, Short RV. Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen. *Br Med J.* 1977;2(6085):487-90.
14. Edelman AB, Koontz SL, Nichols MD, Jensen JT. Continuous oral contraceptives: are bleeding patterns dependent on the hormones given? *Obstet Gynecol.* 2006;107(3):657-65.
15. Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2001;98(5 Pt 1):771-8.
16. Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception.* 2003;68(2):89-96.
17. Kwicien M, Edelman A, Nichols MD, Jensen JT. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. *Contraception.* 2003;67(1):9-13.
18. Archer DF, Jensen JT, Johnson JV, Borisute H, Grubb GS, Constantine GD. Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol: phase 3 study results. *Contraception.* 2006;74(6):439-45.
19. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77(1):52-61.
20. Machado RB, Fabrini P, Cruz AM, Maia E, da Cunha Bastos A. Clinical and metabolic aspects of the continuous use of a contraceptive association of ethinyl estradiol (30 microg) and gestodene (75 microg). *Contraception.* 2004;70(5):365-70.
21. Machado RB, de Melo NR, Maia H Jr. Bleeding patterns and menstrual-related symptoms with the continuous use of a contraceptive combination of ethinylestradiol and drospirenone: a randomized study. *Contraception.* 2010;81(3):215-22.
22. Sanger N, Stahlberg S, Manthey T, Mittmann K, Mellinger U, Lange E, et al. Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on thyroid hormones and androgen parameters: conventional vs. extended-cycle use. *Contraception.* 2008;77(6):420-5.
23. Anthuber S, Schramm GA, Heskamp ML. Six-month evaluation of the benefits of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg in young women: results of the prospective, observational, non-interventional, multicentre TeeNIS study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(4):211-20.
24. Krishnan S, Kiley J. The lowest-dose, extended-cycle combined oral contraceptive pill with continuous ethinyl estradiol in the United States: a review of the literature on ethinyl estradiol 20 µg/levonorgestrel 100 µg + ethinyl estradiol 10 µg. *Int J Womens Health.* 2010;2:235-9.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Legislação [cited 2011 Sep 29]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br>
26. Seidman DS, Yeshaya A, Ber A, Amodai I, Feinstein I, Finkel I, et al. A prospective follow-up of two 21/7 cycles followed by two extended regimen 84/7 cycles with contraceptive pills containing ethinyl estradiol and drospirenone. *Isr Med Assoc J.* 2010;12(7):400-5.
27. Foidart JM, Sulak PJ, Schellschmidt I, Zimmermann D, Yasmin Extended Regimen Study Group. The use of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in an extended regimen over 126 days. *Contraception.* 2006;73(1):34-40.
28. Maia HJ, Casoy J. Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2008;13(1):17-24.
29. Maia H Jr, Casoy J, Athayde C, Valente Filho J, Coutinho EM. The effect of a continuous regimen of drospirenone 3 mg/ethinylestradiol 30 microg on Cox-2 and Ki-67 expression in the endometrium. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2010;15(1):35-40.
30. Maia H, Correia T, Freitas L, Athayde C, Coutinho EM. Cyclooxygenase-2 expression in the endometrium and its relationship to bleeding in users of continuous oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(2):96-100.
31. Smith OP, Jabbour HN, Critchley HO. Cyclooxygenase enzyme expression and E series prostaglandin receptor signalling are enhanced in heavy menstruation. *Hum Reprod.* 2007;22(5):1450-6.
32. Anderson FD, Gibbons W, Portman D. Safety and efficacy of an extended-regimen oral contraceptive using continuous low-dose ethinyl estradiol. *Contraception.* 2006;73(3):229-34.
33. Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception.* 2007;75(6):444-9.
34. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003449.
35. Sulak PJ, Smith V, Coffee A, Witt I, Kuehl AL, Kuehl TJ. Frequency and management of breakthrough bleeding with continuous use of the transvaginal contraceptive ring: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;112(3):563-71.
36. Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, Shull BL. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(6):1142-9.
37. Sillem M, Schneiderreit R, Heithecker R, Mueck AO. Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2003;8(3):162-9.
38. Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1311-9.
39. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache.* 2007;47(1):27-37.
40. Legro RS, Pauli JG, Kunselman AR, Meadows JW, Kesner JS, Zaino RJ, et al. Effects of continuous versus cyclical oral contraception: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):420-9.
41. Bustillos-Alamilla E, Zepeda-Zaragoza J, Hernández-Ruiz MA, Briones-Landa CH. Combined hormonal contraception in cycles artificially extended. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78(1):37-45.
42. Davis MG, Reape KZ, Halt H. A look at the long-term safety of an extended-regimen OC. *J Fam Pract.* 2010;59(5):E3.
43. Anderson FD, Feldman R, Reape KZ. Endometrial effects of a 91-day extended-regimen oral contraceptive with low-dose estrogen in place of placebo. *Contraception.* 2008;77(2):91-6.
44. DiLiberti CE, O'Leary CM, Hendy CH, Waters DH, Margolis MB. Steady-state pharmacokinetics of an extended-regimen oral contraceptive with continuous estrogen. *Contraception.* 2011;83(1):55-61.
45. Wiegatz I, Stahlberg S, Manthey T, Sanger N, Mittmann K, Palombo-Kinne E, et al. Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on lipid metabolism during 1 year of conventional or extended-cycle use. *Contraception.* 2010;81(1):57-61.
46. Machado RB, de Melo NR, Maia H Jr, Cruz AM. Effect of a continuous regimen of contraceptive combination of ethinylestradiol and drospirenone on lipid, carbohydrate and coagulation profiles. *Contraception.* 2010;81(2):102-6.
47. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CV, Skjeldstad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ.* 2011;343:d6423.