

## TERAPÊUTICA ESTROGÊNICA

*Estrogênios são substâncias que facilitam ou determinam a época ideal para o coito fecundante e para a ovulação. Desempenham ainda papel fundamental no desenvolvimento orgânico e metabólico. Portanto, a função básica dos estrogênios é de proporcionar as condições para a reprodução e também de impor a época ideal para a mesma.*

*Os estrogênios são conhecidos com o nome de esteróides fenólicos ou benzênicos e uma vez formados não se transformam em outros esteróides. Apresentam uma série de efeitos desejados e indesejados (efeitos adversos); é da predominância dos primeiros que derivam as suas propriedades terapêuticas. Podem ser naturais, semi-sintéticos ou sintéticos. Os mais empregados são:*

- 1.º) **NATURAIS:** Estradiol-17-beta, estriol e estrona.
- 2.º) **SEMI-SINTÉTICOS:** Sulfato de estrona, sulfato de estradiol, benzoato de estradiol, valerianato de estradiol, etinilestradiol e mestranol.
- 3.º) **SINTÉTICOS:** Quinestrol, hexestrol e clortrianiseno.

### PRINCIPAIS AÇÕES

1.º) **SISTEMA REPRODUTOR** — *Os estrogênios são substâncias que têm a capacidade de estimular o crescimento dos tecidos relacionados à reprodução e influir no sistema límbico e nas áreas da unidade hipotálamo-hipofisária também ligadas à reprodução, no sentido de determinar, favorecer, manter ou desenvolver o fenótipo e a atitude sensorial própria do ente feminino.*

**GÔNADAS** — *Inibem o crescimento de folículos, ajudando a selecionar o folículo que irá para a postura ovular.*

**TUBAS** — *Atuam no crescimento das células ciliadas e no peristaltismo tubário.*

**ÚTERO** —

a) **ENDOMÉTRIO:** *Determinam a fase proliferativa e ajudam na manutenção do endométrio secretor.*

b) **MIOMÉTRIO:** *Aumentam o poder de contração miometrial através da hiperplasia miometrial.*

c) **COLO:** *Atua no muco cervical o qual na primeira fase do ciclo se cristaliza em forma de samambaia e apresenta fluidifi-*

cação mais acentuada favorecendo a migração dos espermatozoides.

**VAGINA** — Ação trófica, estimula a proliferação do epitélio. As células descamadas são ricas em glicogênio, o qual metabolizado é responsável pela acidez vaginal.

**VULVA** — Ação trófica sobre os grandes e pequenos lábios. Disposição característica do véu púbico.

**MAMAS** — Determinam fenômenos proliferativos e desenvolvimento do sistema canalicular. Estimulam o crescimento do epitélio dos ductos e do tecido conjuntivo.

**UNIDADE HIPOTÁLAMO-HOPOFISÁRIA** — Os estrogênios em doses intermitentes estimulam a secreção do fator libertador (FSH-LH/RF), e em doses contínuas inibem essa secreção. A ação direta sobre as células hipofisárias determina a diminuição da secreção de prolactina.

## GESTAÇÃO

a) **ÚTERO** — favorecem o desenvolvimento e preparam o leito vascular para a implantação do ovo.

b) **MAMAS** — Atuam com fenômenos proliferativos preparando-a para a lactação.

c) **PÉLVIS ÓSSEA E PARTES MOLES** — Influenciam as modificações favorecendo o parto.

### 2.º) METABOLISMO

**METABOLISMO PROTÉICO** — Os estrogênios estimulam a síntese das proteínas, têm efeito anabólico (estimulam os osteoblastos) e fecham as epífises ósseas; controlam a osteoporose da menopausa. Minutos após sua administração o estrogênio é ligado à proteína "citosol", e, aparentemente se move para dentro do núcleo para tornar-se associado à cromatina.

**METABOLISMO LIPÍDICO** — Auxiliam no metabolismo dos triglicérides sanguíneos, protegendo a mulher da esclerose coronariana. Por esta razão, autores como Calatroni (1972) empregam o estriol por tempo prolongado na mulher em climatério,

protegendo-a contra a esclerose coronariana. São também responsáveis pelo depósito específico de gordura no tecido celular subcutâneo.

**METABOLISMO GLUCÍDICO** — São hiperglicemiantes, diabetogênicos, dificultam a normalização da curva glicêmica.

**METABOLISMO HIDROMINERAL** — Favorecem a retenção hidrossalina a nível renal e a absorção de cálcio pelo intestino.

3.º) **SISTEMA NERVOSO** — Atuam sobre fenômenos psíquicos e neurovegetativos. Na insuficiência estrogênica ocorre certa irritabilidade, instabilidade emocional e angústia.

4.º) **EPITÉLIOS** — Apresentam ação trófica sobre os epitélios da pele e mucosas.

5.º) **SANGUE** — Elevam os fatores de coagulação.

6.º) **VASOS** — São vasodilatores.

## INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL

A finalidade dos estrogênios é cessar o sangramento, e isto é conseguido através da ação hemostática e ação endometrial (proliferação e epitelização da zona de sangramento).

### Esquema

Etinilestradiol (Lynoral) — 0,05 mg — 3cp/dia/20 dias, ou Sulfato de estrona (Premarin) — 1,25 mg — 3cp/dia/20 dias, associados nos últimos 10 dias à Noretindrona (Primolut-Nor) — 10 mg — 3cp/dia. Segue-se a este esquema, hemorragia por privação, considerada como início de um novo ciclo. Reiniciamos a partir do 5.º dia o estrogênio, agora 1 cp/dia/20 dias (Etinilestradiol 0,05 mg ou Sulfato de estrona 1,25 mg) e a progesterona 1 cp/dia/10 dias, a partir do 15.º dia (Noretindrona 10 mg/dia).

Utilizam-se também, pílulas combinadas (Lindiol 2,5 mg) ou seqüenciais (Ovanon). Ambas deverão ter seu início a partir do 5.º dia do novo ciclo, já referido anteriormente. Como geralmente as hemorragias

disfuncionais são de causa central, estimulamos o hipotálamo pelo período de três a seis meses.

### CLIMATÉRIO

O climatério pode se apresentar sob três formas: natural, provocado ou precoce. A finalidade da terapêutica é suprir a insuficiência estrogênica que se manifesta por:

- 1.º) Ondas de calor e outras manifestações centrais;
- 2.º) Fenômenos atróficos.

Esquema:

Quando se instalou a amenorréia:

Sulfato de estrona (Premarin) — 0,625 mg — 1 dg/dia/21 dias, com intervalo de 7 a 10 dias: ou Valerianato de estradiol (Primogyna oral ou Primogyna Depot) — 1 mg/dia/21 dias, com intervalo de 7 a 10 dias ou 1 amp. IM/mês; ou, Estriol (Ovestrion) 1 cp/dia/21 dias, com intervalo de 7 a 10 dias.

No climatério precoce, disgenesias gonadais ou na castração, o esquema seria no sentido de provocar ciclos artificiais, para tanto utilizamos:

Etinilestradiol (Lynoral) 0,05 mg/dia/20 dias, associado nos últimos 10 dias à Medroxiprogesterona (Farlutal) 5 mg — 1 cp/dia/10 dias; ou pílulas (Ovanon, Lindiol, Novulon), ressaltando-se que este esquema deverá ser mantido até a idade de 45 anos.

### CONTRACEPÇÃO

O estrogênio para fins contraceptivos encontra-se nas pílulas sob duas formas: combinado ou seqüencial.

Esquema:

Combinado (Lindiol, Neovlar, Evanor, . .) mantém durante 22 dias a associação estrogênio mais progesterona.

Seqüencial: (Novulon S, Ovanon) nos seus

primeiros dias há somente atuação estrogênica, seguindo-se as demais pílulas de associação estrogênio mais progesterona. Os contraceptivos (combinado e seqüencial) exercem efeito antiovatório e outros efeitos de antifertilidade, isto é, fazem com que o endométrio amadureça prematuramente ficando defasado da ovulação quando esta ocorre. Age também no muco cervical, tornando-o incompatível com a motilidade e vitalidade dos espermatozóides.

### DISMENORRÉIA

Na dismenorréia devida a útero hipoplásico, o emprego dos estrogênios é fundamental e deve ser administrado de preferência a longo prazo (1 ano no mínimo).

Esquema:

Benzoato de estradiol (Benzoginoestril) 5 mg — 1 amp IM no 10.º, 15.º e 20.º dia do ciclo menstrual.

### INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

Estimulam a produção de LH pela hipófise, e assim a ovulação.

Esquema:

Benzoato de estradiol (Benzoginoestril) 5 mg — 1 amp IM no 10.º dia do ciclo; ou Etinilestradiol (Lynoral) 0,05 mg 1 cp/dia/5 dias a partir do 5.º dia do ciclo.

### ABORTAMENTO EVITÁVEL

No abortamento evitável os estrogênios só têm valor quando o abortamento é de natureza endócrina, ou seja, por insuficiência do corpo amarelo, que pode se mostrar sob três formas:

- 1.º) Insuficiência estrogênica;
- 2.º) Insuficiência luteínica;
- 3.º) Insuficiência estro-luteínica.

Como não sabemos qual dos três tipos de insuficiência está se manifestando

adotamos a associação estrogênio mais progesterona.

*Esquema:*

1.º) Quando há sangramento no primeiro trimestre:

Uma ampola IM de Valerianato de estradiol mais Caproato de 17 alfa hidroxí progesterona (Gestadinona) a cada 4 dias até cessar o sangramento. A paciente deverá ser examinada periodicamente para afastar a possibilidade de abortamento retido.

2.º) Abortamento habitual:

Inicia-se o tratamento profilático o mais precocemente possível. Após 15 dias de atraso menstrual e com pregnosticon positivo administra-se a terapêutica acima. O mesmo se diga para os casos de gestação em patologias endócrinas (síndrome de Stein-Leventhal, hiperplasia adeno-genital), onde o número de abortamentos é três vezes superior ao da população em geral; a administração de associações com estrogênios possibilita bom leito vascular uterino.

O tempo de administração é bastante variável, para melhor garantia no mínimo até a metade do 4.º mês de gestação.

### **INDUÇÃO DO PARTO**

Sensibiliza a fibra uterina favorecendo a resposta da mesma à ocitocina.

*Esquema:*

Benzoato de estradiol (Benzoginoestril) 5 mg — 1 amp IM, 3 dias seguidos.

### **INIBIÇÃO DA LACTAÇÃO**

A finalidade do estrogênio é a de inibir a atuação da prolactina ao nível das mamas. Utiliza-se em fetos prematuros, feto morto ou ainda quando a paciente rejeita a amamentação.

*Esquema:*

Benzoato de estradiol — 5 mg — 1 amp IM/dia, 3 dias seguidos; ou, Valerianato de estradiol + enantato de testosterona + noretindrona (Ablacton) 1 amp

IM, se necessário repetir após 2 dias.

A paciente deverá ser orientada no sentido de que haja o enfaixamento das mamas e evitar a sucção.

### **HIRSUTISMO**

Os estrogênios inibem o crescimento dos pelos por três mecanismos:

1.º) Inibem a produção de gonadotrofinas, e conseqüentemente inibem indiretamente o ovário;

2.º) aumentam a quantidade de testosterona ligada à globulina plasmática;

3.º) atuando diretamente no metabolismo do folículo piloso.

Utilizam-se os estrogênios associados à progesterona para evitar efeitos colaterais sobre as mamas pois o tratamento deverá ser feito continuamente por 1 ou 2 anos.

### **ESQUEMA:**

Pílulas do tipo seqüencial ou do tipo combinado. A paciente deverá ser orientada para manter depilação constante com ceras depilatórias.

### **ACNE**

Os estrogênios são utilizados para compensar uma insuficiência estrogênica.

*Esquema:*

Pílulas administradas por 3 a 6 meses; ou Sulfato de estrona 1,25 mg — 1 cp/dia, 20 dias/mês; aplicação tópica com cremes de estrogênios conjugados (Premarin creme), os quais melhoram o trofismo da pele.

### **ALTERAÇÕES ANATÔMICAS DOS ÓRGÃOS GENITAIS**

Para normalização do trofismo dos órgãos.

### **HIPOPLASIA GENITAL**

Nas pacientes com hipoplasia a ação

dos estrogênios se faz sentir a longo prazo.

*Esquema:*

Benzoato de estradiol — 5 mg — 1 amp IM no 10.º, 15.º e 20.º dia do ciclo; ou ciclos artificiais com pílulas.

### **VAGINITE INFANTIL**

Por insuficiência estrogênica, na infância, há uma maior suscetibilidade aos agentes infecciosos.

*Esquema:*

Sulfato de estrona de 10 a 15 dias, associando-se antibióticos específicos. Não se deve ultrapassar 15 dias de tratamento.

### **CRAUROSE E PRURIDO VULVAR**

*Esquema:*

Utilizam-se cremes à base de estrogênios (Dienestrol, Premarin), associados a pomadas com corticóides, os quais melhoram o trofismo da pele e a sintomatologia. Dependendo da resposta, emprega-se sulfato de estrona — 1,25 mg, 1-2 dg/dia/21 dias com intervalo de 10 dias.

### **VAGINA SENIL**

O hipoestrogenismo determina maior suscetibilidade da mucosa vaginal às infecções.

*Esquema:*

Cremes à base de estrogênios (Premarin, Hormocervix, Dienestrol).

### **COLPOPLASTIAS**

Após colpoplastias em mulheres no climatério ou pós-menopausa para que haja melhor trofismo do órgão, atuam como lubrificante, facilitam a epitelização do novo órgão e impedem a retração cicatricial.

*Esquema:*

Cremes à base de estrogênios, uma aplicação/dia, durante 30 dias.

### **INCONTINÊNCIA URETRAL**

Encontrada no climatério devida à hipotonicidade do trígono vesical por deficiência hormonal.

*Esquema:*

Estriol (Ovestrion) — 1 mg/dia, 3 semanas/mês, durante 6 a 12 meses.

### **HIPOPLASIAS MAMÁRIAS**

Determina fenômenos proliferativos na glândula mamária.

*Esquema:*

Etinilestradiol (Lynoral) — 0,05 mg/dia/20 dias, com início no 5.º dia do ciclo. Associa-se aplicação local com pomadas de estrogênios conjugados (Dienestrol).

### **HEMOSTASIA**

É possível conseguir a hemostasia mediante a administração de estrogênios.

*Esquema:*

Sulfato de estrona (Premarin) — 20 mg — 1 amp EV cada 6 ou 12 horas.

### **CARCINOMA DE MAMA**

Os estrogênios são utilizados no carcinoma metastático de mama a partir dos 55 anos, na tentativa de retardar o crescimento tumoral.

*Esquema:*

Valerianato de estradiol com caproato de 17 alfa hidroxí progesterona 1 gr.

### **EFEITOS ADVERSOS**

#### **1) LOCAIS**

Intolerância gástrica, náuseas e vômitos, principalmente nos tratamentos longos e com estrogênios artificiais.

#### **2) GERAIS**

a) Os preparados com elevado conteúdo estrogênico aumentam a predis-

- posição à trombose;
- b) hepatite colangiолitica;
- c) ação diabetogênica;
- d) aumento de peso;
- e) fechamento das cartilagens epifisárias;
- f) em doses elevadas inibem a hematopoiese.

### 3) SISTEMA REPRODUTOR

- a) Ação proliferativa: mamas — mastopatia cística; útero hiperplasia endometrial;
- b) na contracepção pode ser causa de esterilidade por anovulía persistente;
- c) inibição da ovulação quando se inicia a medicação no princípio do ciclo e em doses elevadas;

- d) ação cancerígena tanto para o lado das mamas como do endométrio, não comprovada em doses fisiológicas na espécie humana.

### CONTRA-INDICAÇÕES

As principais contra-indicações da terapêutica estrogênica são:

- 1) Relativas à atividade proliferativa tanto na mama (displasia, fibroma e carcinoma), como no útero (mioma, endometriose e carcinoma do endométrio);
- 2) relativo aos efeitos hepáticos — hepatopatias agudas ou em convalescença;
- 3) antecedente de tromboembolia;
- 4) Diabetes mellitus;
- 5) em adolescentes: fechamento prematuro das cartilagens epifisárias;
- 6) no climatério quando os testes propeidêuticos revelam hiper-estrogenismo. ●

### BIBLIOGRAFIA

1. BASTOS, A. C. — Hormonioterapia em tocoginecologia, Estrogênios. Rev. Atual. Ginec. Obstet., 2:22, 1968.
2. BEATSON, G. T. — On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamee. Lancet, 2:104, 1896.
3. DAVIS, M. E. — La fisiologia y tratamiento de la menopausia. In: Progresos en Obstetricia y Ginecologia, Ed. Marcus & Marcus, Barcelona, Espaxs Ed., 1970.
4. GORSKI, J.; DE ANGELO, A. B. & BARNES, A. — Control of gene expression: an early response to estrogen. In: Hormonal Steroids, Ed. James, V. H. T. & Martini, L., Amsterdam, Excerpta Medica, 1971.
5. HALBE, H. W. — Biosíntese dos estrogênios. Rev. Med., 49:226, 1965.
6. IZZO, V. M. — Emprego terapêutico dos estrogênios In: Ginecologia Endócrina, Ed. Halbe, H. W., São Paulo, Berli-med, 1972.
7. KENNEDY, B. J. & NATHANSON, I. T. — Effects of intensive sex steroids hormone therapy in advanced breast cancer. J. Amer. Med. Ass. 152:1135, 1953.
8. KENNEDY, B. J. — Massive estrogen administration in premenopausal women with metastatic breast cancer. Cancer (Philad.), 15:641, 1962.
9. LAURITZEN, C. — Condução na paciente pré e pós-menopáusia in Envelhecimento e Estrogênios, Ed. Keed, P. A. V. & Lauritzen, C., 1ª Ed., Brasil, Medisa S.A., 1975.
10. LENY, J. J. & GREENBLATT, R. B. — Hirsutism in adolescent girls. — Ped. Clin. North Am., 19 (3):681, 1972.
11. MUELLER, G. C., HERRANEN, A. M. & JERVELL, K. F. — Studies on the mechanism of action of estrogen. Recent Progr. Hormone Res., 14:95, 1958.
12. PEARSON, O. H.; WEST, C. D.; HOLLANDER, V. & TREVES, N. — Evaluation of endocrine therapy for advanced breast cancer. In: Hormonal Steroids, Ed. James, V. H. T. & Martini, L., Amsterdam, Excerpta Medica, 1971.
13. PEARSON, C. H. & NARS, H. — Role of steroid hormones in the Pathogenesis and treatment of breast cancer. In: Hormonal Steroids, Ed. James, V. H. T. & Martini, L., Amsterdam, Excerpta Medica, 1971.
14. SASTRE, V. F. — Terapêutica hormonal. In: Tratado de Ginecologia, Ed. Font, S. D. y col., Barcelona, Salvat Ed. S. A., 1970.
15. STURGIS, S. H. — Dismenorrea primaria: Etiologia y tratamiento. In: Progresos de la Ginecologia, Ed. Sturgis y Taymor, Barcelona, Científico Médica Ed., 1971.
16. UFER, J. — Estrógenos. In: Hormonoterapia en Gineco Obstetricia — Fundamentos y Practica, Ed. Ufer, J., 3ª ed., España, Alhambra, S.A., 1972.
17. YGGE, J. KORSANBENGSTSEN, K. & NILSSON, L. — Changes in blood coagulation and fibrinolysis in women receiving oral contraceptives. Comparison between treated and untreated women in a longitudinal study. Amer. J. Obster. Gynec. 104:87, 1969.