

## TERAPÊUTICA PROGESTÍNICA

A progesterona é um esteróide fundamental para a concepção; é produto intermediário na biogênese de muitos hormônios esteróides incluindo estrogênios, androgênios e corticosteróides. Sob aspecto terapêutico tem como inconvenientes o custo, a curta duração do seu efeito e a inativação hepática quando ministrada por via oral. Esses inconvenientes determinaram a procura de substâncias afins mais econômicas, ativas pela via oral e de ação mais prolongada; assim, gradativamente surgiram os derivados sintéticos.

Tanto a progesterona como seus derivados sintéticos apresentam uma série de efeitos tanto no sistema reprodutor feminino, como no sistema neurendócrino reprodutor e nos efetores genitais. Além disso, tem efeito metabólico, principalmente sobre os estrógenos.

Das progestinas as mais empregadas são:

- 1.º) Progesterona;
- 2.º) Derivados diretos da progesterona: Capronato de 17-alfa-hidroxi-progesterona; Acetato de 6-alfa-metil-17-alfa-hidroxi-progesterona ou medroxiprogesterona;

- 3.º) Derivados da 19-nor-testosterona: 17-alfa-etinil-19-nor-testosterona ou noretindrona; 17-alfa-etinil-17-beta-hidroxi-estrenol ou noretinodrel; diacetato de 17-alfa-etinil-19-nor-testosterona ou etinodiol;
- 4.º) Derivados da 3-desoxi-19-nor-testosterona: Alil-strenol ou linestrenol.

### PRINCIPAIS AÇÕES

- 1.º) Ciclo gestatório — Ação gestativa — Manutenção da gestação por ação direta na fibra uterina.
  - 2.º) Sistema neurendócrino reprodutor — Ação progestativa — Inibição da unidade hipotálamo-hipofisária, utilizado na contracepção hormonal.
  - 3.º) Efeitos genitais — Ação progestativa — Modificação da ação estrogênica.
  - 4.º) Efeito metabólico — Catabolismo estrogênico.
  - 5.º) Efeito antiestrogênico — Competição a nível celular.
  - 6.º) Outros efeitos esteróides — Ação estrogênica, ação androgênica, ação corticóide.
- As principais ações da progesterona e

TABELA I - PRINCIPAIS AÇÕES DA PROGESTERONA E SEUS DERIVADOS SINTÉTICOS.

A Ç Õ E S	PROGES- TERONA	C17-OHP	MDP	NORETIN- DRONE	NORETI- NODREL	ETINO- DIOL	ALILES- TRENOL	LINES- TRENOL
INIBIÇÃO GONADOTRÓPICA	+	0	±	+	++	+	0	+
SECREÇÃO ENDOMETRIAL	++	++	+	++	+	++	+	+
ESTROGÊNICA	0	0	0	+	++	+	0	±
ANDROGÊNICA	0	0	+	+	0	+	0	±
CORTICÓIDE	0	0	0	0	0	±	0	0
TERMOGÊNICA	+	±	±	+	?	?	?	?
GESTATIVA	++	+++	+++	±	0	±	+++	0

C17-OHP - CAPROATO DE 17-ALFA-HIDROXI-PROGESTERONA.

MDP - MEDROXI-PROGESTERONA.

seus derivados estão esquematizadas na Tabela I.

### INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS DISTÚRBIOS MENSTRUAIS

As progestinas têm sido utilizadas amplamente em todos os modelos de disfunção menstrual.

**Hemorragia Uterina Disfuncional** — Na hemorragia disfuncional a terapêutica com progesterona pode ser utilizada isoladamente ou em associação com a estrogênica.

#### Esquema:

Noretindrona (Primolut-Nor) 20 a 30 mg/dia, durante 10 dias. Segue-se a hemorragia por privação que deverá ser considerada como início do próximo ciclo. No 15.º dia deste novo ciclo reinicia-se a terapêutica com noretindrona.

**Tensão Pré-Menstrual e Dismenorréia** — A progesterona melhora a sintomatologia; estas pacientes apresentam excesso na retenção de sódio e água, antes do período menstrual, por esta razão associam-se diuréticos orais e tranqüilizantes.

#### Esquema:

Medroxiprogesterona (Farlutal) — 1 cp/dia, 10 dias por mês, a partir do 15.º dia.

O tratamento deve ser feito no mínimo por 6 meses.

**Climatério Precoce** — A progesterona é utilizada para contrabalançar os estrógenos.

#### Esquema:

Etinilestradiol 0,05 mg — 1 cp/dia, 20 dias e medroxiprogesterona (Farlutal) 5 mg — 1 cp/dia, 10 dias por mês, a partir do 15.º dia de um ciclo artificial.

**Disgenesia Gonádica** — Complementa o tratamento estrogênico.

#### Esquema:

Etinilestradiol (Lynoral) 0,05 mg — 1 ou 2 cp/dia, 20 dias por mês; nos 10 últimos dias medroxiprogesterona (Farlutal) 5 mg, 1 cp/dia.

**Endometriose** — A progesterona produz reação decidual nas áreas de endometriose melhorando a sintomatologia. O tratamento deve ser feito por período de tempo que varia entre 6 a 9 meses. Deve ser utilizada de modo contínuo, não cíclico, e de tal maneira que a paciente

fique em amenorréia durante os 6 ou 9 meses.

**Esquema:**

Noretindrona (Primolut-Nor) — 10 mg/dia, 9 meses. Caso a paciente menstrue a dose deverá ser aumentada para 20 a 30 mg/dia.

**Insuficiência Luteínica** — No modelo sub-lúteo, responsável por infertilidade, a terapêutica deve ser iniciada 2 dias após a elevação da curva térmica basal, em geral a partir do 18.º dia do ciclo.

**Esquema:**

Capronato de 17 alfa-hidroxiprogesterona (Primolut-Depot) — 1 amp IM, 250 mg, no 18.º dia do ciclo e repetir semanalmente. Caso haja atraso menstrual fazer o pregnosticon após 15 dias.

Recomenda-se não utilizar progestinas de ação virilizante em virtude do risco de afetar o zigoto.

**Abortamento Habitual** — Nas pacientes com abortamento habitual, nas quais há deficiência de progesterona inicia-se a terapêutica antes da concepção e continua-se durante a gestação. Nestes casos os exames pélvicos e as provas de gravidez devem ser repetidas periodicamente para evitar a retenção de ovo morto.

**Esquema:**

Capronato de 17-alfa-hidroxiprogesterona (Primolut-Depot) — 250 mg — 1 amp IM por semana.

Caso haja também deficiência estrogênica usamos a associação de valerianato de estradiol + capronato de 17-alfa-hidroxiprogesterona (Gestadinona) — 1 amp IM por semana.

Outros esquemas com progesterona sem ação androgênica podem ser utilizados: Progesterona natural em solução oleosa (Progestina) — 1 amp, 25 mg IM, 2 a 3 vezes por semana.

Ou,

Alilestrenol (Orageston) — 10 a 15 mg por dia.

## PUBERDADE PRECOCE

A progesterona deve ser empregada

quando há iniciação prematura dos processos endócrinos normais e fisiológicos caracterizados pelo desenvolvimento mamário, aparecimento de menstruações e pilosidade pública e axilar pela liberação prematura de gonadotrofinas hipofisárias e cujos fatores desencadeantes são desconhecidos.

O tratamento deve ser feito para prevenir o fechamento prematuro das cartilagens de conjugação. Controla-se a idade óssea, alcançada a estatura adequada, interrompe-se o tratamento.

**Esquema:**

Medroxiprogesterona (Depo-Provera) 100 a 150 mg IM cada 7 ou 14 dias.

## CARCINOMA DO ENDOMÉTRIO

No carcinoma do endométrio as progestinas têm lugar como coadjuvante da cirurgia e irradiação. São utilizadas:

- a) No estágio IV — quando há propagação para fora da pelve ou comprometimento das mucosas da bexiga ou do reto.
- b) Lesões recidivantes
- c) Protelar a cirurgia em pacientes com mau risco cirúrgico, mau estado geral, nas diabéticas, hipertensas e obesas (triade que às vezes acompanha o carcinoma do endométrio);
- d) No pré-operatório — favorecem os planos de clivagem, e por involução local, por necrose, evitam a embolização de células carcinomatosas;
- e) Profilaxia em todos os estádios.

**Esquema:**

Medroxiprogesterona (Depo-provera):

100 mg/dia, durante 10 dias;

100 mg 3 vezes por semana, durante 2 semanas;

400-800 mg por mês.

Ou,

Capronato de gestonorona (Primostat):

400 mg por semana, durante 6 semanas;

200-400 mg por semana, indefinidamente.

O efeito se faz diretamente na célula carcinomatosa determinando alterações regressivas, necrose do tecido. A terapêutica é melhor nas metástases pulmo-

nares do que nas metástases pélvicas, e os tumores bem diferenciados respondem melhor do que os anaplásicos.

### **HIPERPLASIA ATÍPICA OU ADENOMATOSA DO ENDOMÉTRIO**

A hiperplasia adenomatosa é encontrada principalmente em mulheres nas quais a secreção estrogênica é constante, ou seja, quando não há formação de corpos lúteos e, portanto, não há secreção de progesterona. Com o emprego das progestinas há regressão das atípias por mecanismo local e também por ação central, pois atuam no eixo hipotálamo-hipofisário bloqueando a liberação de FSH, LH e, conseqüentemente, a formação contínua de estrógenos.

#### **Esquema:**

Medroxiprogesterona (Depo-Provera) — 30 mg/dia, 10 dias por mês, na 2.<sup>a</sup> fase do ciclo. O tratamento deve ser feito no mínimo durante 12 meses.

### **CARCINOMA DE MAMA**

A terapêutica combinada de estrogênios e progesterona se remonta a Landau e col. (1962). Os autores informam sobre a fibrose histologicamente comprovável dos nódulos tumorais nas mulheres com carcinoma de mama frente a ação do benzoato de estradiol e da progesterona.

A resposta benéfica observada é devida ou à modificação in vivo dos estrogênios pela ação da progesterona ou pela ação sinérgica específica da mistura de um estrogênio e uma progestina.

#### **Esquema:**

Valerianato de estradiol (Primogyna Depot) — 40 mg IM por semana.  
Medroxiprogesterona (Depo Provera) — 150 mg IM por semana.

### **DISPLASIA MAMÁRIA**

Nos processos displásicos da mama utilizam-se as progestinas com efeito antiestrogênico na segunda fase do ciclo menstrual.

#### **Esquema:**

Medroxiprogesterona (Farlutal — 5 mg ou Provera — 2,5 mg) — 1 comprimido por dia, 10 dias por mês, a partir do 15.<sup>o</sup> dia do ciclo.

O tratamento deve ser feito pelo período mínimo de 12 ciclos consecutivos.

### **GALACTORRÉIA**

Quando há secreção mamária persistente com ou sem antecedente de parto as progestinas são utilizadas. Antes de iniciar o tratamento afastar através de métodos propedêuticos adequados os tumores hipofisários.

#### **Esquema:**

Medroxiprogesterona (Provera 2,5 mg) — 1 comp. por dia, 10 dias por mês, a partir do 15.<sup>o</sup> dia do ciclo, no mínimo por 6 ciclos consecutivos.

### **CONTRACEPÇÃO**

As progestinas são utilizadas isoladamente em microdoses para contracepção ou, em combinação com os estrogênios (etinilestradiol ou mestranol com noretinodrel ou noretindrona). Além do efeito antiovatório exercem outros efeitos de antifertilidade, isto é, fazem com que o endométrio amadureça prematuramente ficando defasado da ovulação quando esta tem lugar; agem no muco cervical, deixando-o incompatível com a vitalidade e motilidade dos espermatozóides.

#### **Esquema:**

Método combinado — cada pílula contém estrogênio associado a progestina (Evanor, Neovlar, Novulon 0,5 etc.).

Método seqüencial — o estrogênio é utilizado isoladamente 14 ou 16 dias, seguido da combinação estrogênio-progestina (Novulon S, Ovanon etc.).

Progestina em microdoses — Noretindrona 0,35 mg/dia ininterruptamente. (Micronor).

### **HIRSUTISMO**

As progestinas têm sido utilizadas em

associação com os estrogênios. Diminuem o crescimento dos pelos por dois mecanismos:

- 1.º) Atuando na unidade hipotálamo — hipofisária com diminuição das gonadotrofinas;
- 2.º) deslocando andrógenos ativos da pele.

#### Esquema:

Pílulas anticoncepcionais de baixa dosagem (Evanor, Nordette, Microvlar etc.).

### EFEITOS ADVERSOS

Principalmente quando utilizamos doses elevadas; em pequenas doses são quase nulos. São eles:

- 1.º) Alterações do muco cervical (ectropion cervical);
- 2.º) alterações do epitélio vaginal, com ocorrência de Candidíase;
- 3.º) diminuição do fluxo menstrual;
- 4.º) hemorragia por deprivação hormonal;
- 5.º) amenorréias;
- 6.º) diminuição da função tireoidiana;
- 7.º) aumento dos fatores da coagulação;
- 8.º) alterações na glicemia dificultando a compensação do diabetes;
- 9.º) hirsutismo;
- 10.º) cloasma;
- 11.º) pruridos;
- 12.º) edema;
- 13.º) queda de cabelo;
- 14.º) pele oleosa;
- 15.º) acne;
- 16.º) náuseas;
- 17.º) aumento do apetite.

### CONTRA-INDICAÇÕES

As principais contra-indicações da terapêutica progestínica são:

- 1.º) Hepatopatias;
- 2.º) na gestação as progestinas com ação androgênica devem ser evitadas pelo risco de virilização de fetos do sexo feminino;
- 3.º) antecedentes de tromboembolias.

### BIBLIOGRAFIA

1. BASTOS, A. C. — *Hormonioterapia em tocoginecologia — Gestagênios. Rev. Atual. Ginec. Obstet.*, 2: 29, 1968.
2. BRADBURY, J. T.; Brown, W. E. & Gray, L. H. — *Maintenance of the corpus luteum and physiologic actions of progesterone. Recent Progr. Hormone Res.* 5: 151, 1950.
3. CROWLEY, L. G. & MacDonald, I. — *Delalutin and estrogens for the treatment of advanced mammary cancer in postmenopausal women. Cancer*, 18: 436, 1965.
4. CUNHA, D. C. — *Principais aplicações das progestinas. Atual. Méd.*, agosto, 4, 1974.
5. FONSECA, A. M. da — *Emprego terapêutico das progestinas. In Ginecologia Endócrina 1972, Ed. Halbe, H. W.. São Paulo, Berlimed, 1972.*
6. HAHN, H. B.; Hayles, A. B. & ALBERT, A. — *Medroxyprogesterone and constitutional precocious puberty. Proc., Meet Mayo Clin.*, 39: 182, 1974.
7. KAISER, R. — *Tumores genitales y mamaros malignos. In Empleo de los Gestágenos em los Tumores de los Genitales Y de las Mamas, El. Kaiser, R., Barcelona, Alhambra Ed., 1973.*
8. KISTNER, R. W. — *Aplicación terapéutica de los compuestos progestacionales en ginecología. In Progresos en Obstetricia y Ginecologia, ed Marcus & Marcus, Barcelona, 1: 455, 1970.*
9. MALKASSIAN Jr., G. D.; Decker, D. G., Mussey, E. & Johnson, C. E. — *Progestagen treatment of recurrent endometrial carcinoma. Amer. J. Obstet. Gynec.*, 110 (1): 15, 1971.
10. VOKAER, R. — *La progesténone et les progestatifs de synthèse. Sem. Hôp. Parls.* 40: 2219, 1964.



# MIGRISTEN

medicamento que transforma  
a vida de quem sofre de enxaqueca.

Como preventivo:

1 comprimido, à noite, por semanas  
ou meses.

Nos sinais premonitórios:

2 comprimidos cada doze horas.

Nos acessos:

1 comprimido cada três horas.

**RHODIA**   
DIVISÃO FARMACÉUTICA