

SÉRIE ORIENTAÇÕES
E RECOMENDAÇÕES
FEBRASGO

Nº 2 • 2017



**PAPEL DOS PROGESTAGÊNIOS
NA TERAPIA HORMONAL DO
CLIMATÉRIO**



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

DIRETORIA DA FEBRASGO 2016 / 2019

César Eduardo Fernandes

Presidente

Marcelo Burlá

Diretor Administrativo

Corintio Mariani Neto

Diretor Financeiro

Marcos Felipe Silva de Sá

Diretor Científico

Juvenal Barreto B. de Andrade

Diretor de Defesa e Valorização

Profissional

Alex Bortotto Garcia

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Flavio Lucio Pontes Ibiapina

Vice-Presidente

Região Nordeste

Hilka Flávia Barra do E. Santo

Vice-Presidente

Região Norte

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Vice-Presidente

Região Sudeste

Maria Celeste Osório Wender

Vice-Presidente

Região Sul



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

COMISSÃO NACIONAL DO CLIMATÉRIO

Presidente

Maria Celeste Osório Wender

Vice-Presidente

Lúcia Helena Simões da Costa Paiva

Secretária

Eliana Aguiar Petri Nahas

Membros

Ana Lúcia Ribeiro Valadares

Dolores Perovano Pardini

Felipe Pereira Zerwes

Luciano de Melo Pompei

Luiz Francisco Cintra Baccaro

Marco Aurélio Albernaz

Maria Célia Mendes

Miriam da Silva Wanderley

Otavio Celso Eluf Gebara

Rodolfo Strufaldi

Jaime Kulak Junior

Vera Lucia Szejnfeld

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Papel dos progestagênios na terapia hormonal do climatério. --
São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e
Obstetrícia (FEBRASGO), 2017.

Série Orientações e Recomendações FEBRASGO. n. 2, 2017.

1.Progesterona 2.Pós-menopausa 3.Terapia de reposição
hormonal 4.Climatério

ISSN 2525-6416

NLM WP580

ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES DA FEBRASGO PAPEL DOS PROGESTAGÊNIOS NA TERAPIA HORMONAL DO CLIMATÉRIO

Apresentação

A progesterona é hormônio fundamental nos processos de fertilização e manutenção da gestação. Fora do ciclo grávido puerperal ela tem ação fundamental para proteger o endométrio contra ação continuada dos estrogênios, evitando que estes possam causar excessos de proliferação endometrial que podem levar ao sangramento uterino anormal, à hiperplasia e inclusive ao cancer de endométrio.

Progestagênio é a denominação dada às substâncias com propriedades biológicas semelhantes à progesterona natural. Os progestagênios são obtidos em laboratório a partir de diferentes tipos de moléculas, podendo se assemelhar para mais ou para menos com a molécula da progesterona, o que pode lhes conferir vantagens ou desvantagens sobre o hormônio natural, a depender da indicação para o seu uso. Hoje existe disponível uma grande diversidade de progestagênios para uso terapêutico e cada um tem características moleculares distintas. A capacidade de resposta biológica aos progestagênios varia de tecido para tecido, dependendo da sua concentração no plasma, nos seus receptores, afinidade de ligação com os receptores e de outros fatores próprios do tecido onde está agindo. Como os progestagênios podem interagir com receptores dos diferentes hormônios esteroides (androgênios, glicocorticoides, mineralocorticoides e até os estrogênios) eles podem ter indicações específicas para as diferentes situações clínicas.

Nos dias de hoje, as mulheres climatéricas ocupam boa parte da agenda dos ginecologistas em busca de informações, orientações e tratamento para os problemas relacionados a esta fase da vida. Neste sentido, muitas delas têm indicação para receber tratamento à base de estrogênios (TH), pois é sabido o efeito benéfico desta terapia para tratamento dos sintomas climatéricos. Por conta dos efeitos dos estrogênios sobre o endométrio, a utilização de agentes progestacionais na pós-menopausa é mandatória em mulheres com útero. A adição de progestagênios nestes casos é necessária para proteção endometrial, contrabalançando os efeitos proliferativos do estrogênio, diminuindo, dessa forma, os riscos de hiperplasia e câncer endometrial. Por outro lado, alguns benefícios obtidos pelos estrogênios podem ser antagonizados pela adição de progestagênios, o que acaba por interferir não só na própria ação progestacional desejada como também ocasionando alguns efeitos colaterais relacionados ao tratamento. Por esta razão, as pesquisas têm procurado desenvolver progestagênios que apresentem maior seletividade pelos receptores endometriais e com menos efeitos colaterais.

A Comissão Nacional Especializada de Climatério apresenta neste fascículo uma ampla e cuidadosa revisão sobre os progestagênios, com orientações e recomendações para que o ginecologista, ao atender a mulher climatérica, saiba escolher o melhor progestagênio para a complementação da terapia estrogênica, quando indicada em mulheres com útero. É muito importante esta escolha para se evitar que os efeitos colaterais de um hormônio escolhido inadequadamente possam causar algum dano à paciente e/ou levem ao abandono do tratamento.



Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico



Prof. Dr. César Eduardo Fernandes
Presidente

SUMÁRIO

1. PAPEL DOS PROGESTAGÊNIOS NA TERAPIA HORMONAL DO CLIMATÉRIO.....	9
MARIA CELESTE OSÓRIO WENDER	
ELIANA PETRI NAHAS	
LÚCIA PAIVA	
JAIME KULAK JUNIOR	
 RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	11
INTRODUÇÃO.....	12
MÉTODOS.....	13
DEFINIÇÃO.....	14
MECANISMO DE AÇÃO.....	15
CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA DOS PROGESTAGÊNIOS.....	17
COMO SELECIONAR O PROGESTAGÊNIO NA TERAPIA HORMONAL.....	31
EFEITOS COLATERAIS.....	35
RISCOS E BENEFÍCIOS.....	37
CONCLUSÕES.....	38
REFERÊNCIAS.....	39

PAPEL DOS PROGESTAGÊNIOS NA TERAPIA HORMONAL DO CLIMATÉRIO

PROGESTINS AND HORMONAL THERAPY

Autora

Maria Celeste Osório Wender¹

Coautores

Eliana Petri Nahas²;

Lúcia Paiva³;

Jaime Kulak Junior⁴

1. Professora Titular de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil; Coordenadora do PPG-GO da UFRGS. Presidente da CNE Climatério da FEBRASGO.
2. Doutora, Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia na Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP, Brasil.
3. Professora Titular de Ginecologia/DTG da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil; Diretora da Divisão de Ginecologia/CAISM.
4. Doutor em Ginecologia pela FMRP – Universidade de São Paulo & Universidade Yale; Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná, UFPR, Curitiba, PR, Brasil.

RESUMO

A utilização de agentes progestacionais na pós-menopausa é mandatória em mulheres com útero. Até pouco mais de uma década, acreditava-se que os progestagênios exerciam sua atividade progestacional no endométrio sem interferir de forma significativa em outros tecidos ou ocasionando determinados riscos ou efeitos colaterais. Entretanto, hoje sabemos que o conhecimento a respeito do metabolismo, mecanismos de ação, efeitos teciduais e clínicos dos diferentes progestagênios torna-se obrigatório para o adequado tratamento de mulheres no climatério. Nesta revisão, serão esclarecidas as diferenças em efeitos biológicos e clínicos entre a progesterona e os progestagênios utilizados em terapia hormonal na menopausa.

Palavras-chave:

Progesterona; Progestagênios; Pós-menopausa; Terapia hormonal

ABSTRACT

Progestational agents in postmenopausal women is mandatory in women with uteruses. Over about a decade ago, progesterone and progestins were believed to exert their progestational activity in the endometrium without significantly interfering in other tissues or causing substantial risks or side effects. Now we understand that knowledge about the metabolism, mechanisms of action, tissue and clinical effects of different progestogens becomes mandatory for the adequate treatment of postmenopausal women. In this review, we will clarify the differences between progesterone and other progestogens used in menopausal hormone therapy as well as the biological and clinical effects.

Keywords:

Progesterone; Progestin; Post menopause; Hormone therapy

INTRODUÇÃO

A terapia hormonal (TH), com estrogênios e progestagênios, tem sido amplamente utilizada para tratamento dos sintomas climatéricos. A adição do progestagênio para pacientes com útero é necessária na TH para proteção endometrial, contrabalançando os efeitos proliferativos do estrogênio, diminuindo, dessa forma, os riscos de hiperplasia e câncer endometrial (**A**). Porém, alguns benefícios obtidos pelos estrogênios podem ser antagonizados pela adição do progestagênio. Alguns riscos e desvantagens, principalmente em relação a efeitos cardiovasculares e sobre as mamas, são atribuídos aos progestagênios como um efeito de classe (**C**). Entretanto, os progestagênios têm propriedades farmacológicas e grandes diferenças de acordo com sua estrutura e molécula da qual se originam, sendo necessário conhecer as características químicas, farmacológicas e os diferentes efeitos clínicos para manejo da TH⁽⁸⁾.

O objetivo desta revisão é apresentar as principais características químicas, farmacológicas, doses, vias de administração e efeitos clínicos dos diferentes progestagênios para escolha e uso adequado da TH em mulheres climatéricas.

MÉTODOS

Para a realização desta revisão, os estudos sobre progestagênios e terapia hormonal foram selecionados do PubMed-Medline, OVID e Scielo usando as seguintes combinações de termos de pesquisa: *progesterone, progestin, drospirenone, hormone replacement therapy, progestagen classification, progestagen pharmacology, progestagen endometrium*. O MeSH foi utilizado por meio do PubMed para identificar progesterona e artigos relacionados com progestagênios. A pesquisa foi restrita aos estudos disponíveis em arquivo eletrônico e escritos em inglês ou português, com preferência dada a estudos publicados nos últimos cinco anos. Para a seleção dos artigos, os títulos e resumos dos artigos pesquisados foram revisados e, dos artigos selecionados, as listas de referências foram revisadas para identificação e inclusão de artigos adicionais quando identificados. A pesquisa foi restrita a estudos que avaliaram progestagênios com foco na terapia hormonal incluindo revisões de literatura, relatórios, *uptodates* e ensaios clínicos.

DEFINIÇÃO

Os hormônios são moléculas sinalizadoras secretadas por células endócrinas e transportadas à distância onde exercem seus efeitos sobre outros tecidos. São classificados em dois tipos principais, com base na sua composição química: hormônios esteroides e não esteroides (proteicos e aminados). Os hormônios esteroides são lipossolúveis, formados a partir do colesterol, sendo secretados fisiologicamente, principalmente, pelos ovários, glândulas suprarrenais e testículos⁽¹⁾. **(D)**

A progesterona e os progestagênios são uma classe de hormônios esteroides. A principal característica da progesterona natural produzida no organismo é a capacidade de exercer efeitos progestacionais ligados às modificações necessárias para a manutenção da gravidez. Os progestagênios sintéticos são produzidos em laboratório a partir de uma molécula de progesterona ou de testosterona e exercem efeitos que dependem de sua molécula original e da capacidade de ligação a diferentes receptores.

MECANISMO DE AÇÃO

Os hormônios esteroides sexuais são lançados diretamente no sangue, no qual circulam em concentrações muito baixas sob a forma livre ou ligados a proteínas, como a proteína carreadora dos hormônios sexuais (SHBG), ou à albumina, e apenas uma pequena fração, menos de 1%, circula livre no plasma. A progesterona circula ligada à transcortina (CBG) ou à albumina e somente pequenas quantidades estão livres no plasma. Essa ligação com as proteínas carreadoras protege os hormônios esteroides de uma rápida metabolização hepática prolongando, dessa forma, sua meia-vida.

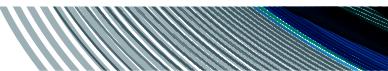
Os progestagênios, como outros hormônios esteroides, circulam pelo sangue até atingirem seus tecidos-alvo, em que ativam uma série de alterações químicas. Para exercer seus efeitos, o progestagênio precisa ser reconhecido por uma proteína especializada presente nas células do tecido-alvo, chamada de “receptor”. Os receptores de progesterona pertencem à família dos receptores nucleares e apresentam duas isoformas, PR-A e PR-B⁽²⁾. Os progestagênios circulantes passam através da membrana da célula por difusão simples e se ligam a esses receptores encontrados no núcleo das células. Agem da mesma maneira que a chave e a fechadura, com receptores específicos encontrados somente nos tecidos-alvo. Dessa forma, a ação dos progestagênios está restrita a células que contenham a proteína receptora. Quando um receptor e um hormônio se ligam, as moléculas de ambos passam por alterações estruturais que ativam mecanismos no interior da célula. As diferentes afinidades de ligação dos progestagênios resultam na produção de diferentes efeitos clínicos⁽³⁾. **(D)** Os mecanismos de ação para que os hormônios esteroides exerçam seus efeitos envolvem as seguintes etapas⁽⁴⁻⁶⁾:

1. Entrada do hormônio na célula por difusão simples – o hormônio esteroide circulante entra livremente na célula através de sua membrana por difusão simples. A taxa de entrada depende da concentração de hormônio livre no plasma;
2. Formação do complexo hormônio-receptor (C-HR) – no interior da célula, o hormônio se liga ao receptor com formação do complexo hormônio-receptor (C-HR). A concentração de receptores na célula determina a responsividade dos tecidos ao hormônio;
3. Translocação do complexo HR para o núcleo da célula – após se formar o complexo HR, ocorrem mudanças conformacionais na molécula do receptor com posterior translocação para o núcleo;

- 4.** Ligação do C-HR ao DNA nuclear – no núcleo da célula, o C-HR se liga ao DNA da cromatina nuclear, iniciando o processo de transcrição ao RNA mensageiro (RNAm). A potência dos hormônios esteroides também depende do tempo de ligação do complexo HR ao núcleo, sendo que o maior tempo de ligação determina maior potência hormonal;
- 5.** Transporte do RNAm aos ribossomos e síntese proteica no citoplasma – o RNAm é transportado até os ribossomos no citoplasma e, por meio da translocação, é iniciada a síntese proteica, resultando na atividade celular e resposta biológica.

A capacidade de resposta biológica de um tecido aos progestagênios pode ser alterada em uma ou em várias dessas etapas, sendo os principais determinantes da resposta biológica e da atividade celular a concentração de hormônio livre no plasma, a concentração de receptores e a afinidade de ligação a diferentes receptores, a velocidade de dissociação do complexo HR e a velocidade de dissociação do complexo HR-DNA. Por isso, os efeitos dos progestagênios não são um efeito de classe, comum a todos os progestagênios, mas, sim, dependem de características especiais de cada progestagênio. Os progestagênios atualmente disponíveis para prescrição médica podem se ligar a outros receptores esteroides, incluindo os receptores de androgênio (RA), glicocorticoide (RG), mineralocorticoide (RM) e de estrogênio (RE). De acordo com a sua seletividade, esses progestagênios vão exercer outras ações além da atividade progestacional esperada^(7,8). **(D)**

CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA DOS PROGESTAGÊNIOS

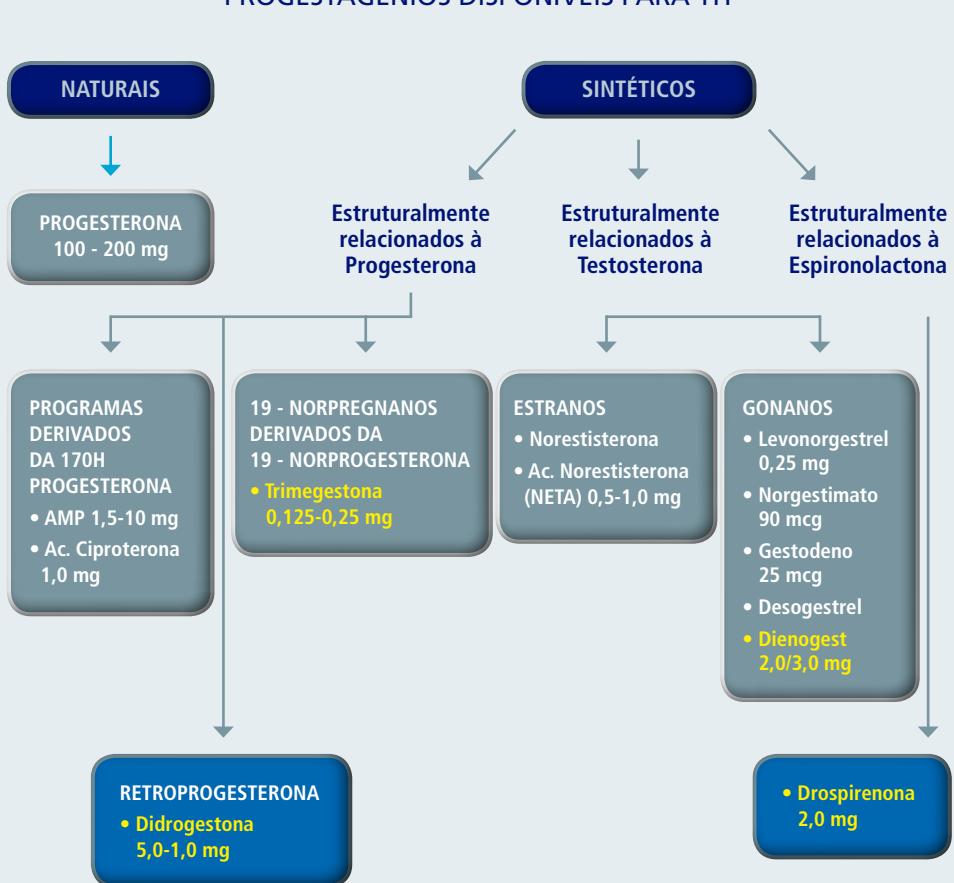


Os progestagêniros são uma classe de hormônios esteroides derivados do colesterol que contém 27 átomos de carbono. Podem ser classificados em naturais e sintéticos. Os naturais são apenas a progesterona e a 17-hidroxiprogesterona. A progesterona natural é produzida normalmente pelo corpo lúteo, pela placenta e em pequenas quantidades pelo córtex adrenal. A progesterona natural tem apresentação por via oral sob a forma micronizada, por via vaginal e retal. Os progestagêniros sintéticos produzidos a partir de uma molécula de progesterona são classificados em derivados 17-hidroxiprogesterona (pregnanos com C-21) e derivados 19-norprogesterona (norpregnanos, C-20). As provenientes da testosterona são classificadas em derivados da 19-nortestosterona, subdivididos em estranos (C-18) e gonanos (C-17) (Figura 1).

Próxima à progesterona natural, encontra-se a retroprogesterona, representada pela didrogesteron que é um estereoisômero da progesterona, com alterações moleculares e conformacionais. A didrogesteron é um progestagênio altamente seletivo pelo receptor de progesterona (RP) exercendo, portanto, atividade quase que exclusivamente progestacional, embora menos potente que a progesterona devido à menor afinidade de ligação ao RP^(5,7,8). **(D)** Entre os derivados da 17-hidroxiprogesterona, os mais utilizados são o acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona e acetato de ciproterona. O acetato de ciproterona, além de ser um progestagênio potente, apresenta forte atividade antiandrogênica⁽⁹⁾. **(D)** Os derivados da 19-norprogesterona são referidos como moléculas progestacionais “puras”, por se ligarem de forma mais seletiva ao receptor de progesterona (RP) e interferir muito pouco com outros receptores esteroides. Neste grupo estão a promegestona, dimegestona, trimegestona, acetato de nomegestrol e Nestorone^(5,8). **(D)**

Entre os derivados da 19-nortestosterona, o grupo do estrano inclui a noretisterona (NET) e os seus metabolitos, e o grupo gonano inclui levonorgestrel (LNG) e seus derivados. Dentre os derivados da 19-nortestosterona, encontram-se os progestagêniros de primeira geração, e o noretinodrel, primeiro a ser sintetizado. O noretinodrel não apresenta atividade androgênica, mas possui atividade estrogênica e tem sido usado principalmente em contracepção hormonal. A segunda geração é categorizada em dois grupos: o grupo do estranho, que inclui a noretisterona

FIGURA 1. CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA DOS PROGESTAGÊNIOS



Fonte: Traduzido de Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Scheweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2008; 61(1-2):171-80⁽⁹⁾.

(NET) e seus metabólitos (noretinodrel, linestrenol e acetato de etinodiol), e o grupo gonano, que inclui o levonorgestrel (LNG) e seus derivados (norgestrel). Os progestagênicos de terceira geração são: desogestrel com o seu metabolito ativo também denominado etonogestrel, gestodeno e norgestimato. De modo geral, os progestagênicos derivados da 19-nortestosterona exercem algum tipo de atividade androgênica, e apenas alguns apresentam efeito estrogênico⁽⁵⁾. **(D)**

Nos últimos anos, novos progestagênicos têm sido sintetizados (Schlinder, 2014). Entre eles, o dienogeste é um derivado da 19-nortestosterona conhecido como uma progestina híbrida, pois combina as propriedades típicas da 19-nortestosterona com as dos derivados da progesterona. É um derivado do grupo estrano com 17 átomos de carbono. No entanto, considera-se estar perto do grupo pregnano, uma vez que não exerce os efeitos androgênicos dos derivados da testosterona. Em contraste, tem uma atividade antiandrogênica significativa^(7,10). **(D)** A drospirenona (DRSP), um derivado da 17-espirolactona, por estar relacionada estruturalmente a essa, apresenta uma ação clinicamente relevante relacionada à sua capacidade de interagir com os diferentes receptores, apresentando atividade progestagênica, atividade antiandrogênica e forte atividade antimineralocorticoide. A drospironona não apresenta nenhuma atividade androgênica ou glicocorticoide. É caracterizada por um efeito antimineralocorticoide que é mais forte quando comparado à progesterona⁽¹⁰⁾. **(D)**

Assim, a indústria farmacêutica tem procurado desenvolver progestagênicos que apresentem maior seletividade pelos receptores endometriais e com menos efeitos colaterais. De acordo com a estrutura química e afinidade por diferentes receptores, além de ações progestagênicas, podem ter atividade antiestrogênica (down-regulation de receptores estrogênicos), androgênica (acne, piora do perfil lipídico, hirsutismo), antiandrogênica (inibição da 5-alfa-redutase), glicocorticoide (edema, retenção hídrica e salina) e/ou antimineralocorticoide (diminuição da retenção hídrica e salina). Esses efeitos estão relacionados à capacidade dos progestagênicos de se ligarem aos receptores dos outros esteroides podendo produzir efeitos antagonistas, agonistas ou nenhum efeito clínico. Esses fatores influenciam sua atividade biológica.

DOSE E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

A via de administração oral é a mais utilizada para administração de progestagênicos em TH. Os progestagênicos sintéticos são, em geral, rapidamente absorvidos e atingem uma concentração máxima no soro dentro de 1-3 horas e têm uma meia-vida

maior do que a progesterona. Uma vez absorvidos por via oral, estão sujeitos a primeira passagem hepática atingindo o fígado via sistema porta em altas concentrações. No fígado, sofre ação de enzimas do grupo citocromo P450, redutases e desidrogenases, sendo então metabolizados e excretados pela urina e bile⁽¹¹⁾. (D) Por via parenteral, o fígado ainda é a principal fonte de metabolização dos progestagênicos, embora o fígado receba menores concentrações de metabolitos dos progestagênicos, por não haver a primeira passagem hepática⁽¹¹⁾. (D) A via parenteral inclui a via vaginal (progesterona micronizada) e a percutânea através de adesivos transdérmicos ou intrauterina através do sistema intrauterino de levonorgestrel. As doses e vias de administração dos diferentes progestagênicos estão apresentadas na Tabela 1.

TABELA 1. VIA DE ADMINISTRAÇÃO E DOSE DOS PROGESTAGÊNIOS EMPREGADOS NA TERAPIA HORMONAL

VIA DE ADMINISTRAÇÃO ORAL	DOSE
Acetato de ciproterona	1,0 mg/dia
Acetato de medroxiprogesterona (AMP)	1,5, 2,5, 5,0 e 10 mg/dia
Acetato de nomegestrol (NOMAC)	2,5 e 5,0 mg/dia
Acetato de noretisterona (NETA)	0,35, 0,5 e 1,0 mg/dia
Didrogesterona	5 e 10 mg/dia
Drospirenona	2,0 mg/dia
Gestodeno	0,025 mg/dia
Levonorgestrel	0,25 mg/dia
Progesterona micronizada	100, 200 e 300 mg/dia
Trimegestona	0,125 e 0,250 mg/dia
Transdérmica	
Acetato de noretisterona (NETA)	125, 140 e 250 mg/dia
Vaginal	
Progesterona micronizada	100, 200 e 300 mg/dia
Intrauterina	
Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel	Libera 20 mg/dia

EFEITOS NO ENDOMÉTRIO

A principal função do progestagênio em TH é prevenir as alterações proliferativas induzidas pelo estrogênio, prevenindo desta forma a hiperplasia e câncer de endométrio. Os progestagênios têm efeito protetor endometrial por diminuir a atividade mitótica nuclear induzida por estrogênios e pelo aumento de 17-hidroxidesidrogenase que converte o estradiol em estrona, biologicamente menos potente⁽¹¹⁾. **(D)** Estudos prospectivos, ensaios clínicos e revisões sistemáticas têm mostrado que o risco de hiperestimulação endometrial com o uso de estrogênio aumenta com maiores doses, duração de uso e varia com o tipo de progestagênio e regime utilizado⁽¹²⁻¹⁶⁾. **(A)** Os progestagênios sintéticos parecem conferir maior proteção endometrial do que a progesterona natural. Entretanto, os estudos que avaliaram o uso de progesterona natural micronizada são baseados em número pequeno de mulheres⁽¹⁶⁾. **(A)** Regimes de TH com progestagênios contínuos apresentam maior redução do risco de câncer de endométrio quando comparado aos regimes sequenciais com administração de 12 a 14 dias de progestagênios⁽¹³⁾. **(A)** Grande estudo europeu envolvendo 115.474 mulheres na pós-menopausa mostrou um risco relativo (RR) de 0,24 (IC 95%: 0,08-0,77) para grupo que recebeu TH contínua, enquanto que, para a TH sequencial, o RR foi de 1,52 (IC 95%: 1,00-2,29)⁽¹³⁾. **(A)**

Recente revisão sistemática concluiu que o regime combinado contínuo é adequado para as mulheres que estão mais tempo na pós-menopausa. No entanto, o uso em mulheres na menopausa recente pode levar a padrões de sangramento imprevisíveis e muitas vezes inaceitáveis, sendo mais indicados os regimes sequenciais para mulheres com menopausa recente ou na perimenopausa. Nessa mesma revisão verificou-se que regimes contínuos com doses baixas de 1,5 mg de AMP associado com 0,3 mg de EEC também mostraram proteção do endométrio⁽¹⁵⁾. **(A)** Entretanto, os dados são ainda escassos em relação à segurança endometrial com regimes sequenciais contendo baixas doses de estrogênio e de progestagênios⁽¹⁵⁾. **(A)**

Tanto o uso de progesterona oral combinada com estrogênio sistêmico como adesivos combinados de estrogênio-progestagênio demonstram proteção endometrial. Existem evidências de vários esquemas de uso de progestagênios com diferentes doses e formas de administração que apresentam segurança endometrial. A dose varia com base no progestagênio, na dose de estrogênio e no regime utilizado, sendo as menores doses eficazes de 1,5 mg de acetato de medroxiprogesterona, 0,1 mg de acetato de noretisterona, 0,5 mg de drospirenona, 100 mg de progesterona oral micronizada ou 200 mg por 12 a 14 dias sequencial^(11,15,16). **(A)**

O sistema intrauterino de levonorgestrel tem sido utilizado em TH para obter proteção endometrial associado ao uso de estrogênio sistêmico. O uso do sistema intrauterino contendo 20 µg de levonorgestrel mostrou proporcionar proteção endometrial equivalente à fornecida pelo progestagênio sistêmico administrado continuamente e com proteção superior em comparação com progestagênio em regime sequencial⁽¹⁴⁾. **(A)**

Assim, existem evidências suficientes de segurança endometrial com a adição de progestagênio à terapêutica com estrogênios em mulheres com útero intacto tanto no regime combinado contínuo quanto no regime sequencial.

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Apesar da indicação primária da TH hoje ser o tratamento dos sintomas moderados vasomotores a severos, as ações cardiovasculares permanecem como importantes efeitos dos esteroides sexuais. Quando o estrogênio é administrado dentro da chamada “janela de oportunidade” (dentro dos anos iniciais da pós-menopausa) tem benefícios demonstrados em estudos^(17,18) **(A)**, e a adição da progesterona ou progestagênios pode modificar estes efeitos. Mesmo reconhecendo que os vários progestagênios têm efeitos diferenciados sobre fatores de risco cardiovascular, aqueles mais semelhantes à progesterona se associam a menor impacto nos efeitos estrogênicos do que os progestagênios com características mais androgênicas. Entretanto, como os estudos clínicos de longa duração comparando essas diferentes associações são muito limitados, deve-se ter cuidado em extrapolar as conclusões de estudos pequenos de curto prazo sobre os diversos marcadores de risco cardiovascular.

EFEITOS LIPÍDICOS

A TH sem oposição afeta o perfil lipídico, reduzindo o colesterol total e LDL-colesterol e aumentando o HDL-colesterol, especialmente a subfração de HDL₂, e elevando os triglicírides, particularmente quando administrado pela via oral **(A)**. A adição de progestagênio aos estrogênios tende a atenuar o aumento do HDL-colesterol e a diminuição do LDL-colesterol. Estes efeitos sobre o perfil lipídico parecem depender de estruturas bioquímicas, doses e regimes do progestagênio. Uma revisão dos efeitos das progestagênios sobre os marcadores de risco cardiovascular⁽¹⁹⁾ mostrou que a progesterona e os derivados da 19-norprogesterona (que não têm efeitos androgênicos) não afetaram adversamente os efeitos benéficos dos estrogênios nos lipídios (particularmente na elevação do HDL-colesterol), enquanto que aqueles com

propriedades androgênicas (os derivados de 19-nortestosterona e alguns derivados de 17-hidroxiprogesterona, incluindo AMP) têm mostrado efeitos negativos nos lipídeos. Uma metanálise de 248 estudos publicados de 1974 a 2000⁽²⁰⁾, examinando os efeitos de diversos esquemas de TH sobre lipídios, mostrou que os regimes apenas de estrogênio aumentavam o HDL-colesterol e os triglicérides e reduziam o LDL-colesterol e o colesterol total e que estes efeitos foram contrapostos pelos progestagênios de acordo com seus perfis. Os progestagênios colocados entre os efeitos adversos menores a maiores, respectivamente, foram a didrogesterona, a medrogestona, a progesterona, o acetato de ciproterona, o AMP, o acetato de noretisterona (transdérmico), o norgestrel e o acetato de noretisterona oral.

EFEITOS SOBRE CARBOIDRATOS

O estrogênio eleva a secreção de insulina pelo pâncreas em resposta à glicose. Por outro lado, é conhecido que os progestagênios usados em altas doses podem induzir a hiperinsulinemia e a resistência insulínica e atenuar o aumento da sensibilidade insulínica promovida pelo estrogênio. Os estudos clínicos existentes não permitem evidenciar que os progestagênios empregados nas associações de TH tenham efeito importante no metabolismo de carboidratos. Foi verificado que o uso isolado de EC ou associado ao AMP produziu respostas melhores às de não usuárias de TH sobre concentrações de glicose, insulina de jejum e resposta da glicose e insulina de jejum ao teste de estímulo⁽²¹⁾. Há estudos pequenos com didrogesterona⁽²²⁾ e drospirenona⁽²³⁾ evidenciando que seus empregos associados ao estradiol não produziram efeito negativo. Em estudo experimental para verificar diferenças entre várias associações de progestagênios sobre a sensibilidade insulínica, foram observadas respostas semelhantes, exceto que estradiol + NETA via oral foi inferior às demais⁽²⁴⁾. No estudo WHI, o EC junto ao AMP foi associado à menor incidência de DM tipo 2 (HR 0,79 IC 0,67–0,93)⁽²⁵⁾. **(A)**

EFEITOS SOBRE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

Quando administrados isoladamente, os progestagênios têm risco desprezível sobre efeitos trombogênicos. Entretanto, ensaios clínicos randomizados e metanálises de estudos observacionais sugerem que o risco de tromboembolismo venoso é maior entre mulheres usuárias de TH combinada do que estrogenoterapia isolada. Enquanto o estrogênio oral eleva o risco de TEV, parece que o estrogênio transdérmico tem efeito mais seguro⁽²⁶⁾. O AMP, por ativar receptores de glicocorticoides, pode potencializar os efeitos da trombina⁽¹¹⁾.

O estudo ESTHER (*Estrogen and Thromboembolism Risk*) observou o risco de tromboembolismo venoso entre mulheres em uso de TH e não usuárias. Este foi o primeiro estudo que apontou diferenças no risco de TEV de acordo com o tipo de progestagênio associado na TH. Os resultados relacionados aos progestagênicos foram semelhantes independentemente da via de administração do estrogênio – a progesterona e os derivados pregnanos (dидрогестерона, мединогестона, ацетата де клормадинона, ацетата де ципротерона и AMP) se mostraram mais seguros. Os derivados nорпregnанos (acetato de nomegestrol ou promegestona) se associaram a aumento quatro vezes superior (significativo) de risco de TEV⁽²⁷⁾. **(B)**

EFEITOS SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL

Estudos transversais apontam que a HAS eleva-se na pós-menopausa e que o estrogênio pode reduzir esta modificação⁽²⁹⁾. A associação de progestagênicos modificando esse efeito do estrogênio foi avaliada em alguns estudos. Há evidências de que associações de estrogênio com a progesterona, a didrogesterona, dienogeste, clormadinona, o AMP e o NETA foram neutros sobre os níveis pressóricos **(A)**. A associação com a drospirenona (pelo seu efeito antialdosterona) demonstra redução de níveis pressóricos em pacientes pós-menopáusicas hipertensas⁽³⁰⁾ e não nas normotensas **(A)**.

EFEITOS SOBRE O SNC

Além do útero, ovários e glândulas mamárias, os receptores de progesterona (RP) são expressos em todo o cérebro e são abundantes não apenas dentro dos núcleos hipotalâmicos envolvidos no controle das funções reprodutivas, mas também no córtex cerebral e nas estruturas subcorticais⁽³¹⁾. No entanto, o significado funcional de sua ampla distribuição no cérebro permanece pouco estudado^(32,33). A progesterona é sintetizada e metabolizadaativamente nos neurônios e células gliais no sistema nervoso central e periférico, em metabolitos esteroides neuroativos, como a didroprogesterona, a alopregnanolona e a isopregnanolona⁽³³⁾. O metabolismo da progesterona tem impacto sobre o mecanismo de ação do esteroide neuroativo. Enquanto a progesterona e a didroprogesterona são capazes de interagir com o receptor esteroide clássico, o RP⁽³⁴⁾; a alopregnanolona é um ligante potente do receptor esteroide não clássico, o receptor do ácido gama aminobutírico de membrana do tipo A (GABA-A)⁽³⁵⁾. Em contraste, a isopregnanolona não se liga diretamente ao receptor GABA-A, mas antagoniza o efeito de alopregnanolona no receptor GABA-A⁽³⁶⁾. Assim, a conversão metabólica da progesterona nos seus derivados pode modular de forma diferente e específica o mecanismo de ação

da molécula precursora por meio do recrutamento de vias específicas do sistema nervoso central (SNC)⁽³³⁾.

A progesterona natural e a maioria dos progestagênios empregada na TH modulam o receptor GABA-A, um dos principais neurotransmissores inibitórios do SNC por meio da redução do metabolito alopregnanolona. Essas interações explicam os eventos adversos relacionados ao humor com os progestagênios, tais como sonolência, alteração do humor e depressão^(33,37-39). A maioria dos progestagênios empregados na TH tem o potencial para induzir a efeitos psicotrópicos mediados pelo receptor GABA-A⁽⁴⁰⁾. Os progestagênios na TH podem piorar o humor em algumas mulheres, possivelmente naqueles com história de síndrome pré-menstrual, transtorno depressivo puerperal ou depressão clínica⁽⁴¹⁾. Não é possível uma explanação completa dos efeitos negativos dos progestagênios sobre o estado de ânimo. No entanto, pode-se especular que podem exercer influência negativa sobre o estado de ânimo ao potencializar a atividade da monoamina oxidase (MAO) e a ação inibidora do GABA, assim como por diminuir a excitabilidade cerebral^(37,42).

Contudo, nem todos os progestagênios são semelhantes. A trimegestona (TMG), um dos derivados da norpregnana, conhecida como progestagênio seletivo ou puro, em estudos experimentais demonstrou menor impacto sobre o sistema GABA-A^(37,42). Essa menor modulação da atividade do receptor GABA-A no SNC poderia repercutir em menores alterações do humor e depressão⁽⁴³⁾. Pesquisa clínica avaliando 462 mulheres na pós-menopausa, comparando o uso combinado contínuo de 1 mg de estradiol (E2)/0,125 mg de trimegestona com 1 mg de E2/0,5 mg de acetato de noretisterona (NETA) por um período de dois anos de seguimento, observou que E2/TMG foi superior na melhora do humor depressivo quando comparado a E2/NETA. Outro estudo clínico com 405 mulheres na pós-menopausa, comparando uso sequencial de 1 mg de E2/0,25 mg de TMG com 1 mg de valerato de estradiol/1 mg de NETA durante dois anos, encontrou que usuárias de E2/TMG apresentaram menor número médio de dias com distúrbios do sono. Esses dados sugerem que a TMG pode ter menos efeitos secundários relacionados ao humor que alguns dos progestagênios utilizados na TH⁽⁴⁴⁾. **(B)**

Por outro lado, o acetato de medroxiprogesterona (AMP), um derivado da 17-OH-progesterona, com efeito glicocorticoide parcial, parece ter efeito negativo sobre o humor depressivo⁽⁴⁵⁾. Recente estudo clínico avaliou o efeito do uso do AMP de depósito sobre o risco de depressão puerperal em comparação com o dispositivo intrauterino (DIU) de cobre em 242 mulheres de 18 a 45 anos, quando administrado após o parto. A depressão foi medida utilizando o Inventário de Depressão de Beck

(BDI-II) e a Escala de Depressão Pós-Natal de Edimburgo (EPDS). Após três meses, os escores de depressão em ambas as escalas foram maiores nas usuárias de AMP⁽⁴⁶⁾. **(B)** Entretanto não há estudo do uso isolado do AMP em mulheres na pós-menopausa.

Problemas de concentração e outros sintomas cognitivos são comuns no envelhecimento. Durante a transição da menopausa, muitas mulheres experimentam transtornos cognitivos, que geralmente são de pequena magnitude⁽⁴⁷⁾. Os efeitos da terapia estroprogestativa sobre a cognição são inconsistentes na literatura. O *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) foi o maior estudo clínico randomizado que avaliou os efeitos da TH na cognitiva global e nas incidências de demência e diminuição da cognição em mulheres com idade superior a 65 anos e sem diagnóstico prévio de demência participantes do estudo WHI. Foram avaliados resultados de mulheres usuárias de 0,625 mg de estrogênio equino conjugado (EEC)/2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP) comparado ao placebo (n = 4.532)^(48,49) **(A)**; e de usuárias de EEC isolado comparado ao placebo (n = 2.947)^(50,51). **(A)** Os autores concluíram que mulheres na pós-menopausa com idade superior a 65 anos e usuárias de TH não apresentaram benefícios na cognição global. E, da mesma forma, que a TH não é recomendada para prevenir demência ou diminuição da cognição em mulheres com idade superior a 65 anos.

Em 2008, revisão sistemática da Cochrane Library sobre TH e cognição considerou que não existem evidências para determinar se subgrupos de mulheres que estejam utilizando TH se beneficiariam desse tratamento (nível A). E que não há consenso se fatores como idade inferior a 60 anos, tipo de menopausa (natural ou cirúrgica) e tipo de tratamento (tipo de estrogênio e uso de progestagênio) influenciariam, de maneira positiva, o efeito da TH na cognição⁽⁵²⁾. Portanto, os dados existentes não permitem definir se há diferença na resposta terapêutica sobre a cognição e prevenção de doença de Alzheimer de acordo com o tipo de estrogênio, a dose empregada e a via de administração utilizada⁽⁵³⁾, assim como se a progesterona natural e os progestagênios influenciariam de forma não equivalente sobre os mecanismos neurobiológicos da função cognitiva⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

De fato, alguns estudos sugerem que o tipo do progestagênio seja mais crítico que o tipo de estrogênio na determinação do impacto cognitivo^(11,57,58). É possível que os efeitos da TH sobre a cognição possam ser influenciados por formulações específicas e que compostos com progesterona natural ou progestagênios seletivos estejam associados a resultados positivos quando comparados a outros progestagênios⁽⁵⁹⁾. Embora os resultados cognitivos tenham sido variáveis nos estudos com

TH na pós-menopausa, em geral, efeitos cognitivos mais positivos se associaram ao uso do estrogênio isolado do que com os regimes combinados de estrogênio/progestagênio, sugerindo que os progestagênios poderiam antagonizar os efeitos estrogênicos^(59,60).

Contudo, não há dados de grandes estudos sobre a cognição com progestagênios isolados em mulheres na pós-menopausa. Em 2015, estudo-piloto avaliou os efeitos do estrogênio ou da progesterona isolados sobre a função cognitiva visual e verbal por meio de neuroimagem funcional, uma medida sensível da função neurobiológica e medidas neuropsicológicas em 29 mulheres na pós-menopausa (45-55 anos de idade). Tanto o estradiol quanto a progesterona micronizada estiveram associados com mudanças nos padrões de ativação durante o processamento verbal. Em comparação com o placebo, as mulheres que receberam tratamento com estradiol tiveram maior ativação no córtex pré-frontal esquerdo, região associada ao processamento verbal e à codificação. A progesterona foi associada a alterações nos padrões regionais de ativação no córtex pré-frontal esquerdo e no hipocampo direito durante a tarefa de memória visual⁽⁵⁹⁾. **(B)** Recente estudo experimental analisou os efeitos cognitivos do acetato de noretisterona (NETA), levonorgestrel (LNG) e acetato de medroxiprogesterona (AMP) em ratas ovariectomizadas. No primeiro experimento, seis semanas de tratamento, doses elevadas de NETA prejudicaram a aprendizagem e alteraram a memória de referência. No segundo experimento, o tratamento de quatro semanas foi com doses adequadas e comparativas de NETA, LNG e AMP. O AMP e o NETA prejudicaram o desempenho da memória de trabalho e a memória de referência. Diferentemente, o LNG apresentou efeitos positivos sobre a memória e melhorou a aprendizagem⁽⁶¹⁾. **(B)**

EFEITOS SOBRE A MAMA

Na terapêutica hormonal, os progestagênios são utilizados sistematicamente para antagonizar o efeito proliferativo dos estrogênios sobre o endométrio⁽⁶²⁾, contudo, diferem quanto à estrutura química, à farmacocinética e à potência, com efeitos variáveis sobre o tecido mamário⁽⁶³⁾. O desenvolvimento ductal depende do estradiol, enquanto que o lóbulo alveolar, da associação do estradiol e progesterona⁽⁶⁴⁾. Na fase secretora do ciclo menstrual há intensa proliferação ductal, demonstrada pelo aumento do número de mitoses e do volume nuclear, provocada por altas doses de estradiol e progesterona. Assim como há também aumento de apoptose, e, ao final do ciclo, o ducto mamário não se encontra mais proliferado. O balanço entre a atividade mitótica e a apoptose é de suma importância para as mamas⁽⁴⁾. Apoptose ou morte celular programada é geneticamente predeterminada, se opondo às mitoses

e regulando a proliferação do tecido mamário⁽⁶⁵⁾. Esse processo é mediado por enzimas pró-apoptóticas, reguladas por proteínas da família Bcl-2. A expressão dessa proteína mostra variação cíclica, hormônio-dependente. A sobrevivência ou a morte da célula depende da relação bcl-2/bax. Quando esta é baixa, a apoptose ocorre. Esse efeito é mediado por uma molécula localizada na membrana mitocondrial, o citocromo c, que liberado ativa a cascata das caspases. Essas são as proteases essenciais no processo de apoptose celular, sendo a caspase-3 o principal mediador. A ativação da caspase é processo irreversível de morte celular⁽⁶⁴⁾.

No tecido mamário reconhecem-se duas isoformas do receptor de progesterona, com papéis distintos na expressão gênica⁽⁶⁶⁾. A isoforma tipo B (RP-B) tem ação proliferativa e de diferenciação, e a tipo A (RP-A) tem ação supressora sobre a RP-B⁽²⁾. Portanto, a depender do tipo do progestagênio, da dose e da duração da TH, pode haver predomínio de proliferação e diferenciação celular ou de apoptose sobre o tecido mamário⁽⁴⁾. Estudo avaliando a expressão dos RP-B e RP-A em mamas de macacas castradas demonstrou que nas macacas submetidas à terapia com EEC associado ao AMP houve aumento do RP-B e decréscimo do RP-A, sugerindo estímulo proliferativo sobre o tecido mamário⁽⁶⁷⁾. **(B)** Os vários progestagênicos usados na TH podem ligar diferentemente sobre os RP-B e A, e exercerem diferentes efeitos via regulação gênica sobre a ação proliferativa induzida pelos estrogênios⁽⁴⁾. Os progestagênicos com ação antiproliferativa e pró-apoptóticos seriam indicados na TH de mulheres na pós-menopausa.

Os resultados de estudos sugerem que os progestagênicos não são equivalentes em termos de risco de câncer de mama associado ao seu uso. Em associação com o estrogênio, os vários progestagênicos têm diferentes efeitos no crescimento das células tumorais da mama⁽⁶⁸⁾. A apoptose induzida pelo progestagênio pode ser parcialmente inibida pela presença do estrogênio, possivelmente menos intensamente com baixas doses de estrogênio⁽⁶⁹⁾. No estudo Women's Health Initiative (WHI), com a TH combinada contínua com EEC 0,625 mg e AMP 2,5 mg, foi verificado o aumento do risco para o câncer de mama entre as usuárias de TH (RR = 1,25, IC 95%: 1,07 a 1,46) quando comparado ao grupo placebo, após 5,6 anos de seguimento médio. O risco absoluto compreendeu acréscimo de oito novos casos aos 30 esperados a cada 10 mil mulheres/ano nos Estados Unidos⁽⁷⁰⁾. **(A)** O estudo WHI também demonstrou que sete anos de tratamento com EEC isolado diminuiu o risco de diagnóstico e mortalidade por câncer de mama em mulheres histerectomizadas⁽⁷¹⁾.

O *Million Women Study and Breast Cancer*, avaliando 1.084.110 mulheres, evidenciou que nas usuárias de TH com a combinação dos estrogênios e de progestagênios sintéticos dobrou o risco de câncer de mama, porém sem poder para discriminar efeitos possivelmente diferentes dos diversos progestagênios⁽⁷²⁾. **(A)** O estudo E3N, um braço do estudo *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), corresponde a uma coorte francesa com resultados referentes à avaliação de 80 mil mulheres, com objetivo de investigar o risco de câncer em mulheres de acordo com diferentes esquemas de TH. Nesse estudo, as combinações estroprogestativas apresentaram resultados de risco para o câncer de mama bastante distintos no período de seguimento médio de 8,1 anos. Não houve aumento significativo no risco com estrogênios tanto por via oral quanto por via transdérmica associados à progesterona micronizada (RR=1,00; IC 95%: 0,83 a 1,22) e à didrogesterona (RR=1,16; IC 95%: 0,94 a 1,43). Em contraste, observou-se maior risco com estrogênio combinado a outros progestagênios sintéticos agrupados (RR=1,69; IC 95%: 1,50 a 1,91)⁽⁷³⁾. **(A)** Outro estudo caso-controle francês, envolvendo 1.555 mulheres na pós-menopausa (739 casos e 816 controles), também não observou aumento no risco de câncer de mama entre as usuárias de TH com progesterona micronizada. Contudo, entre as usuárias de TH com progestagênios sintéticos, a chance de risco foi de 1,57 (0,99-2,49) para os derivados da progesterona e de 3,35 (1,07-10,4) para os derivados da testosterona⁽⁷⁴⁾. **(A)** O efeito pró-apoptótico da progesterona sobre as células epiteliais da mama pode explicar os achados do estudo E3N, em que a associação de estrogênio com a progesterona micronizada apresentou menor risco relativo quando comparado a outras formas de TH⁽⁷⁵⁾.

A TH contendo estrogênio combinado com didrogesterona, que difere de outros progestagênios por apresentar alta seletividade pelo receptor de progesterona, não se associou com risco aumentado do câncer de mama na análise original do estudo E3N. Entretanto, em análise adicional pelo subtipo histológico, foi constatado que essa combinação se associou com aumento na incidência do carcinoma lobular da mama, mas não no carcinoma ductal, enquanto que outros progestagênios se associaram ao aumento no risco tanto do ductal quanto do lobular quando combinados com estrogênio⁽⁷⁶⁾. **(B)** Um estudo retrospectivo finlandês não encontrou aumento no risco do câncer de mama (lobular e ductal) com o uso do didrogesterona por até cinco anos (RR=1,13; IC 95%: 0,49 a 2,22), no entanto, houve aumento no risco de todo câncer de mama com AMP (RR=1,64; IC 95%: 1,49 a 1,79) e NETA (RR=2,03; IC 95%: 1,88 a 2,18)⁽⁷⁷⁾. **(B)**

Um grande estudo observacional conduzido na Finlândia indicou que, em todos os grupos etários, a incidência do câncer de mama entre 17.360 mulheres que utilizaram o sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG) não diferiu da população geral como observado a partir dos dados de uma população feminina finlandesa, Finnish Cancer Registry, para mulheres entre 30 e 54 anos de idade⁽⁷⁸⁾. **(B)** Entretanto, ainda não está claro o efeito do SIU-LNG sobre o risco do câncer de mama⁽⁷⁵⁾.

Apesar de alguns estudos indicarem que diferentes progestagênios em formulações estroprogestativas de TH possam ter efeitos distintos no risco de câncer de mama (diodrogestrona e progesterona micronizada com menor risco), as limitações desses, especialmente de tamanho de amostra, não permitem afirmar que progestagênios associados a estrogênios na TH se associam com menores efeitos sobre o risco de câncer de mama⁽⁶⁸⁾.

COMO SELECIONAR O PROGESTAGÊNIO NA TERAPIA HORMONAL

Para toda mulher com útero que utiliza estrogenoterapia sistêmica, deve-se associar um progestagênio, conhecida como terapêutica estropogestacional ou terapêutica combinada^(41,53,79). Com algumas exceções, como história prévia de endometriose extensa, mulheres sem útero não precisam associar progestagênio a estrogenoterapia⁽⁸⁰⁾. A terapia hormonal estropogestacional pode ser do tipo sequencial, em que o progestagênio é administrado durante 12 a 14 dias consecutivos ao mês ou na forma contínua, quando o progestagênio é administrado diariamente⁽⁴¹⁾. Uma variante do regime sequencial é a administração intermitente do progestagênio cíclico por 12 a 14 dias a cada 3-6 meses. Entretanto, a chance de desenvolver câncer de endométrio nesse esquema é maior que nos esquemas cíclico mensal ou combinado contínuo⁽⁸¹⁻⁸³⁾. **(B)**

Na escolha do progestagênio, as características desejáveis são: adequada potência progestacional, segurança endometrial e que possa preservar os benefícios estrogênicos com mínimos efeitos colaterais⁽¹⁰⁾. Há uma grande variedade de progestagênios que podem ser empregados na TH. Não existem diretrizes claras para a escolha do progestagênio. A tendência atual é preferir os progestagênios mais seletivos aos receptores de progesterona⁽⁴¹⁾. Na ausência de estudos destinados a comparar os resultados clínicos dos diferentes progestagênios, pode-se generalizar os resultados dos ensaios clínicos, atenuados por resultados de estudos observacionais para um determinado produto. Contudo, existem provavelmente diferenças entre os progestagênios, com base na potência relativa do composto, nas diferenças de ligação aos receptores de progesterona, androgênio e glicocorticoide e a via de administração⁽⁴¹⁾. Os progestagênios frequentemente utilizados em associação aos estrogênios na TH e as doses mínimas necessárias diárias para efetiva proteção endometrial estão apresentados na tabela 1.

Conforme observado na tabela 1, por via oral há diversos progestagênios, sendo a forma mais empregada na TH. Os progestagênios mediam seus efeitos intracelulares modulando a transcrição de genes-alvo em células específicas através da ligação não apenas ao receptor da progesterona, mas também pela afinidade variada a outros receptores esteroides, tais como os glicocorticoides, mineralocorticoides e androgênicos⁽⁸⁴⁾. Os receptores esteroides são fatores de transcrição ligantes-ativados que funcionam por mecanismos genômicos similares, mas diferem quanto aos seus genes e tecidos-alvo. Uma vez que o receptor é ativado pela ligação

hormonal, o complexo receptor hormonal sofre translocação para o núcleo, onde se liga a sequências de DNA específicas nas regiões promotoras dos genes-alvo para ativar a expressão do gene⁽⁸⁵⁾. Assim, os progestagênios podem apresentar efeito androgênico parcial (levonorgestrel, acetato de noretisterona) ou antiandrogênico parcial (ciproterona, drospirenona), com ação glicocorticoide parcial (acetato de medroxiprogesterona) ou antimineralcorticoide parcial (drospirenona) ou serem agonistas puros do receptor para progesterona (didiogesterona, trimegestona)⁽⁸⁶⁾. Os progestagênios mais seletivos são menos antagônicos ao efeito de melhora do perfil lipídico observado com os estrogênios. Por outro lado, os progestagênios estruturalmente relacionados à testosterona, como a noretisterona, diminuem os benefícios sobre o perfil lipídico⁽⁸⁷⁾.

A trimegestona, um dos derivados da norpregnana, é conhecida como progestagênio seletivo ou puro por apresentar maior seletividade aos receptores de progesterona, com pequena ou nenhuma afinidade pelos receptores de estrogênio, de androgênio e de glicocorticoide⁽⁴²⁾. A trimegestona tem enorme afinidade pelos receptores de progesterona, muito superior à progesterona natural ou a outros progestagênios sintéticos como acetato de norestisterona, levonorgestrel ou acetato de medroxiprogesterona. Assim, com doses muito menores, produz maior efeito progestacional e importante atividade antiproliferativa do endométrio⁽⁴²⁾. Possui menor modulação da atividade do receptor GABA-A no sistema nervoso central, quando comparada a outros progestagênios, não produzindo, por isso, sonolência ou depressão⁽⁴³⁾. Estudos clínicos empregando 17b-estradiol em baixa dose (1 mg) associado à trimegestona (0,125 mg) em mulheres na pós-menopausa demonstraram efetividade no alívio dos sintomas vasomotores, com adequada proteção endometrial e altas taxas de amenorreia, sem contrapor aos efeitos benéficos do estradiol sobre o perfil lipídico, além de aumentar a densidade mineral óssea^(44,88-90). **(A)**

A drospironona (DRSP), um derivado de 17-espironolactona, apresenta perfil farmacodinâmico semelhante à progesterona, considerado um progestagênio antagonista do receptor de aldosterona com atividade antimineralcorticoide e antiandrogênica⁽¹⁰⁾. A DRSP aumenta a razão de excreção de sódio/potássio de forma dose-dependente, sendo 8-10 vezes mais eficaz que a espironolactona^(91,92). A utilização de 2 mg de DRSP associada a 1 mg de estradiol apresenta adequada proteção endometrial, devido à ação pró-apoptótica do DRSP no epitélio glandular^(10,93). Uma característica da DRSP é seu forte efeito antimineralcorticoide pela ação antagonista ao receptor de aldosterona e que pode resultar em diminuição da pressão arterial em mulheres hipertensas^(10,91,94). **(A)** Em ensaio multicêntrico, controlado

com placebo, 230 mulheres hipertensas na pós-menopausa foram randomizadas para DRSP/estradiol ou placebo. A pressão arterial reduziu em -8,6/-5,8 mmHg com DRSP/E2 versus -3,7/-2,9 mmHg no placebo, sugerindo que DRSP/E2 tem efeito anti-hipertensivo significativo, mesmo em uma população de alto risco⁽⁹¹⁾. **(A)** Além disso, a combinação DRSP e estradiol efetivamente aliviam os sintomas da menopausa, diminui o peso corporal e melhora o perfil lipídico. Em conjunto, isso pode levar a potenciais benefícios cardiovasculares^(94,95).

Apenas o acetato de noretisterona está disponível para via transdérmica, e a progesterona micronizada para uso intravaginal (além da via oral). A administração vaginal da progesterona natural micronizada resulta em concentração endometrial elevada e nível sérico baixo, que é referido como “primeira passagem uterina”, atribuída à rica rede de artérias e veias que ligam a vagina ao útero⁽⁹⁶⁾. A progesteronona vaginal é uma alternativa para redução dos efeitos colaterais dos progestagênicos, sem comprometer a segurança endometrial, além de minimizar o impacto metabólico, estando associada ao menor risco de tromboembolismo; além de maior segurança sobre o tecido mamário⁽⁷⁵⁾. Estudos que avaliaram o uso da progesterona micronizada por via vaginal associada ao estradiol apresentaram resultados favoráveis⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾. Em estudo prospectivo com três anos de seguimento, 30 mulheres na pós-menopausa foram tratadas com 1,5 mg de estradiol transdérmico em gel e 100 mg de progesterona micronizada em cápsulas (para uso oral) inseridas todos os dias via vaginal. A taxa de aderência foi de 78% ao final de três anos. A amenorreia foi atingida em 92,6% dos ciclos. Ao término do estudo, a biópsia endometrial mostrou atrofia em todos os casos⁽⁹⁷⁾. **(B)** Um estudo prospectivo foi conduzido com 100 pacientes que receberam 17 β-estradiol transdérmico 50 µg/dia, sendo randomizadas em quatro grupos: A e B receberam progesterona natural via oral 100 mg/dia e 200 mg/dia, respectivamente; e os grupos C e D receberam progesterona natural via vaginal 100 mg/dia e 200 mg/dia, respectivamente. A progesterona natural foi utilizada do 14º ao 25º dia no ciclo de 28 dias em todos os grupos. Após 12 ciclos de tratamento, não foram observadas diferenças na espessura endometrial entre os grupos. As pacientes dos grupos C e D apresentaram maior número de episódios de sangramento regular e menor taxa de *spotting*. O melhor controle do sangramento associou-se com maior adesão ao tratamento nas pacientes que receberam progesterona natural via vaginal⁽⁹⁸⁾. **(B)**

O sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) tem sido empregado como forma alternativa de proteção endometrial em regime de estrogenoterapia^(14,83,100). A segurança da administração local da progesterona no endométrio

está bem documentada ao longo de muitos anos de seguimento na contracepção, e os benefícios do SIU-LNG na TH justificam sua utilização em mulheres na pós-menopausa⁽⁴⁰⁾. Esse dispositivo libera 20 ug/dia de levonorgestrel e tem se mostrado uma opção interessante, sendo licenciado na Europa para proteção endometrial durante a terapia estrogênica⁽⁷⁵⁾ e esta indicação encontra-se na bula do produto. Ainda não está claro o efeito do SIU-LNG sobre o risco do câncer de mama⁽⁷⁵⁾. Foi realizada revisão sistemática para avaliar os efeitos do SIU-LNG comparado a outros progestagênicos em mulheres, na peri e pós-menopausa, usuárias de estrogenoterapia (ET) sistêmica. Foram incluídos seis estudos com um total de 518 participantes. A proteção endometrial foi comparável entre o uso de progestagênio sistêmico e o SIU-LNG, com exceção da medroxiprogesterona sequencial que apresentou maior incidência de endométrio proliferativo. O SIU-LNG reduziu a incidência de endométrio proliferativo mais que o progestagênio sistêmico, com risco de 0,07 (IC 95%, 0,03-0,20). O sangramento vaginal e spotting foram comuns no grupo de ET e SIU-LNG durante os primeiros três a seis meses de uso. A taxa de descontinuação foi menor no grupo ET associado ao SIU-LNG quando comparado ao grupo de ET com progestagênio sistêmico (14). **(B)** Estudo comparou os efeitos do SIU-LNG associado a 1 mg oral de 17-β-estradiol/dia (n=30) com a TH oral contendo drospirenona 2 mg e 1 mg de 17-β-estradiol diariamente (n=60) sobre a qualidade de vida (*Euro Quality Life Visual Analogue Scale*, EQ-VAS) e os sintomas climatéricos (Índice de Kupperman) em mulheres na pós-menopausa, durante seis meses. As pacientes em ambos os grupos apresentaram aumento nos escores na EQ-VAS, demonstrando melhora da qualidade de vida, entretanto, os escores no grupo com SIU-LNG foram significativamente mais elevados que no grupo com drospirenona oral. Assim como as pontuações do índice de Kupperman, em ambos os grupos, diminuíram durante o período de seis meses, com melhora nos sintomas climatéricos, contudo, a diminuição na pontuação foi mais pronunciada no grupo de com SIU-LNG. Os autores observaram melhor resposta sobre a qualidade de vida e sintomas climatéricos entre as usuárias de estradiol associado ao SIU-LNG. Os autores sugerem que o SIU-LNG tem a vantagem de ser mais tolerado que o tratamento sistêmico, o proporcionaria melhor adesão ao tratamento⁽¹⁰¹⁾. **(B)** Em 2016, estudo avaliou 153 mulheres na pós-menopausa usuárias de 1,5 mg de estradiol transdérmico e SIU-LNG, acompanhadas por um período de dez anos. O regime foi bem tolerado, com taxa de descontinuação de 5%. O quadro histológico endometrial dominante foi endométrio inativo caracterizado por atrofia glandular e decidualização do estroma. Não foram encontrados casos de hiperplasia endometrial. O SIU-LNG demonstrou ser efetivo na proteção endometrial, resultando em forte supressão durante todo o período de TH⁽¹⁰⁰⁾. **(A)**

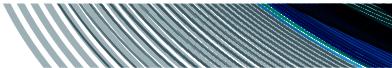
EFEITOS COLATERAIS

Os diferentes progestagênios diferem amplamente entre si de acordo com sua estrutura química e suas propriedades farmacológicas. Suas ações são reguladas por meio do receptor nuclear e também dos receptores de membrana. Além disso, conforme já descrito, são conhecidas duas isoformas de receptores: (RPA e RPB) e também dois tipos de receptor de membrana, os quais, quando ativados, produzem múltiplos efeitos por meio da regulação da transcrição genética⁽³⁸⁾. Ainda, conforme anteriormente descrito, os progestagênios utilizados na terapia hormonal podem se ligar a outros receptores esteroides, incluindo os RA, RG, RM e de estrogênio (RE). Esta complexidade relacionada aos diferentes receptores de P, capacidade de ligação a outros receptores e existência de diferentes agentes progestacionais, acaba por interferir não só na própria ação progestacional desejada como também ocasionando alguns efeitos relacionados ao tratamento. Algumas situações já foram previamente relatadas, outras serão descritas a seguir:

- a.** A hipersensibilidade relacionada à progesterona endógena ou exógena é caracterizada por uma dermatite autoimune de aparecimento cíclico e ao final da fase lútea ou ao início do tratamento. As lesões são cutâneas e mucosas, apresentando-se como eczema, eritema, erupções pápulo-vesiculares e prurido vulvo-vaginal. O tratamento é feito por meio do uso de corticoide e anti-histamínico, sendo que tem sido feito relatos de dessensibilização com sucesso em alguns casos⁽¹⁰²⁾.
- b.** A melhora da qualidade do sono tem sido descrita e foi encontrada em estudo bem controlado feito com mulheres na pós-menopausa com a utilização de 300 mg de progesterona micronizada (nível B). Esta melhora foi demonstrada a partir de efeitos positivos da duração, latência e eficácia do sono⁽¹⁰³⁾. Neste estudo, os autores sugerem que a progesterona age como um regulador natural do sono em vez de um simples agente hipnótico indutor do sono. Outro estudo bem controlado que comparou AMP com progesterona micronizada por seis meses demonstrou melhor eficácia com essa última, sendo que as duas medicações tiveram efeitos favoráveis⁽¹⁰⁴⁾.
- c.** A regulação do metabolismo hídrico sofre impacto dos agentes progestacionais **(A).** A progesterona possui alta afinidade pelo receptor de mineralocorticoide e compete com a aldosterona por esse receptor. A maioria dos progestagênios, com exceção da drospirenona e trimegestona, não apresenta esse efeito antimineralocorticoide, o que tem sido sugerido como possível causa de um ganho de peso transitório no início do tratamento^(105,106).

d. Cefaleia é uma queixa comumente relacionada a alterações hormonais na vida reprodutiva da mulher. A exposição cíclica ao estradiol e progesterona e a flutuação das concentrações hormonais na perimenopausa relacionam-se com crises de cefaleia e enxaqueca⁽¹⁰⁷⁾.

RISCOS E BENEFÍCIOS



Os riscos relacionados à utilização de diferentes progestagênios em TH são baixos. A escolha de determinada classe de agente progestacional vai depender do senso clínico de cada profissional com o objetivo de minimizar os riscos e adequar o tratamento.

Não há dúvida de que o principal benefício relacionado à utilização de progesterona em pacientes na pós-menopausa é a prevenção de hiperplasia endometrial e suas consequências⁽¹⁰⁸⁾. Porém, outro foco de atenção tem sido dado à função neuroprotetora da progesterona que vai além da ação já descrita neste capítulo. Esse efeito tem sido demonstrado em populações neuronais particularmente sensíveis ao trauma e ao dano isquêmico. Essas classes de neurônios mais vulneráveis, geralmente caracterizados por uma alta atividade metabólica, inclui neurônios do hipocampo, córtex cerebral, os de ação dopaminérgica, as células de Purkinje do cerebelo, assim como os neurônios do núcleo caudal^(109,110).

CONCLUSÕES

Nesta revisão sobre o uso de progestagênios em terapia hormonal na menopausa, diferentes aspectos relacionados à estrutura química, ao metabolismo, a mecanismos de ação, à potência, aos efeitos biológicos e clínicos foram abordados. A estrutura química pode estar relacionada à própria progesterona, à testosterona e à espironolactona, com ação direta no receptor ou por meio de sua transformação em formas ativas. Alguns progestagênios agem diretamente nos seus receptores A e B e também em outros receptores esteroides como RA, RG e RM com diferente afinidade, potência e eficácia. Aliado a isso, a afinidade pelas globulinas transportadoras, ação enzimática, tempo de meia-vida, dose e via de administração representam também pontos importantes relacionados à ação dos progestagênios. Assim, essas particularidades conferem certa complexidade de ação progestacional que pode ser agonista, parcialmente agonista e antagonista, a depender do tecido envolvido e do receptor em questão.

Há pouco mais de uma década, a busca pelo conhecimento a respeito das ações dos progestagênios em terapia hormonal ganharam fôlego com a possível relação de aumento do risco de câncer de mama e doença cardiovascular com o uso de progestagênios em TH, sendo esse um possível efeito de classe. Estudos in vitro e populacionais parecem não confirmar essa relação de risco, sendo assim, não se pode extrapolar os resultados encontrados com o uso do AMP no estudo WHI para outros progestagênios.

Neste capítulo foram descritos os efeitos clínicos conhecidos dos diferentes progestagênios no SNC, mamas, aparelho cardiovascular, pressão arterial, coagulação sanguínea e metabolismo dos lipídios e carboidratos. O perfil de ação dos progestagênios nos diferentes tecidos por meio dos resultados de estudos clínicos de caso-controle, randomizados e epidemiológicos nos ajuda a compreender melhor os efeitos progestacionais da TH e também a relação de risco/benefício e efeitos colaterais esperados. Assim, a escolha do agente progestacional em terapia hormonal na menopausa deve ser cuidadosamente avaliada, baseada no conhecimento clínico e na adequada individualização do tratamento.

REFERÊNCIAS

- 1.** Jamnongjit M, Hammes SR. Ovarian steroids: the good, the bad, and the signals that raise them. *Cell Cycle*. 2006; 5(11):1178-83. Review.
- 2.** Connely OM, Lydon JP. Progesterone receptors in reproduction: functional iAMPct of the A and B isoforms. *Steroids*. 2000; 65(10-11):571-7.
- 3.** Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005; 8 Suppl 1:3-63.
- 4.** Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G. Exogenous progestagens and the human breast. *Maturitas*. 2004; 49(1):58-66.
- 5.** Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2008; 61(1-2):151-7.
- 6.** Ellmann S, Sticht H, Thiel F, Beckmann MW, Strick R, Strissel PL. Estrogen and progesterone receptors: from molecular structures to clinical targets. *Cell Mol Life Sci*. 2009; 66(15):2405-26.
- 7.** Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits. *Menopause*. 2002; 9(1):6-15.
- 8.** Sitruk-Ware R, El-Etr M. Progesterone and related progestins: potential new health benefits. *Climacteric*. 2013; 16 Suppl 1:69-78.
- 9.** Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008; 61(1-2):171-80.
- 10.** Schindler AE. The “newer” progestogens and postmenopausal hormone therapy (HRT). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 142:48-51
- 11.** Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev*. 2013;34(2):171-208. Review.
- 12.** Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005; 365(9470):1543-51.

- 13.** Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* 2010; 172(12):1394-403.
- 14.** Somboonporn W, Panna S, Temtanakitspaisan T, Kaewrudee S, Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2011; 18(10):1060-6.
- 15.** Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15; (8):CD000402.
- 16.** Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized on the endometrium: a systematic review. *Climacteric.* 2016;19(4):316-28.
- 17.** Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 10;(3):CD002229.
- 18.** Hodis HN, Mack WJ, Henderson VH, Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, Li Y, Feng M, Dustin L, Kono N, Stanczyk FZ, Selzer RH, Azen SP; ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med.* 2016; 374(13):1221-31.
- 19.** Sitruk-Ware R. Progestins and cardiovascular risk markers. *Steroids.* 2000; 65(10-11):651-8.
- 20.** Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril.* 2001; 75(5):898-915.
- 21.** Barret-Connor E, Laakso M. Ischemic heart disease risk in postmenopausal women. Effects of estrogen use on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis.* 1990; 10(4):531-4.
- 22.** Godsland IF, Manassiev NA, Felton CV, Proudler AJ, Crook D, Whitehead MI, et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60(5):541-9.

- 23.** Rizzo MR, Leo S, De Franciscis P, Colacurci N, Paolisso G. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age*. 2014; 36(1):265-74.
- 24.** Dansuk R, Unal O, Karsidag YK, Turan C. Evaluation of the effects of various gestagens on insulin sensitivity, using homeostatic modelassessment, in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 20(1):1-5.
- 25.** Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV; Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004; 47(7):1175-87.
- 26.** Olie V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol*. 2010; 17(5):457-63.
- 27.** Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrelier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; 115(7):840-5.
- 28.** Schneider C, Jick SS, Meier C. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. 2009; 12(6):514-24.
- 29.** Cannoletta M, Cagnacci A. Modification of blood pressure in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Int J Womens Health*. 2014; 6:745-57. Review.
- 30.** White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension*. 2006; 48(2):246-53.
- 31.** Liu A, Margaill I, Zhang S, Labombarda F, Coqueran B, Delespierre B, et al. Progesterone receptors: A key for neuroprotection in experimental stroke. *Endocrinology*. 2012; 153(8):3747-57.
- 32.** Blaustein JD. Progesterone and progestin receptors in the brain: the neglected ones. *Endocrinology*. 2008; 149(6):2737-8.

- 33.** Melcangi RC, Giatti S, Calabrese D, Pesaresi M, Cermenati G, Mitro N, et al. Levels and actions of progesterone and its metabolites in the nervous system during physiological and pathological conditions. *Prog Neurobiol*. 2014; 113:56-69.
- 34.** Melcangi RC, Garcia-Segura LM, Mensah-Nyagan AG. Neuroactive steroids: state of the art and new perspectives. *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65(5):777-97.
- 35.** Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA(A) receptor. *Nature Rev Neurosci*. 2005; 6(7):565-75.
- 36.** Wang M, He Y, Eisenman LN, Fields C, Zeng CM, Mathews J, et al. 3beta-hydroxy pregnane steroids are pregnenolone sulfate-like GABA(A) receptor antagonists. *J Neuroscience*. 2002; 22(9):3366-75.
- 37.** Root E, Maul J, Fitzgerald S, et al. Psychotropic effects of pregnane steroids in animal models of anxiety. *Soc Neurosci* 2000; 26:2038.
- 38.** Brinton RD, Thompson RF, Foy MR, Baudry M, Wang J, Finch CE, et al. Progesterone receptors: form and function in brain. *Front Neuroendocrinol*. 2008; 29(2):313-39.
- 39.** Schumacher M, Mattern C, Ghoumari A, Oudinet JP, Liere P, Labombarda F, et al. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: Resurgence of the progesterone receptor. *Prog Neurobiol*. 2014; 113:6-39.
- 40.** Sitruk-Ware R. The levonorgestrel intrauterine system for use in peri- and postmenopausal women. *Contraception*. 2007; 75(6 Suppl):S155-60.
- 41.** North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Society. *Menopause*. 2012; 19(3):257-71.
- 42.** Sitruk-Ware R, Bossemeyer R, Bouchard P. Preclinical and clinical properties of trimegestone: a potent and selective progestin. *Gynecol Endocrinol*. 2007; 23(6):310-9.
- 43.** Winneker RC, Britan D, Zhang Z. The preclinical biology of new potent and selective progestin: trimegestone. *Steroids*. 2003; 68(10-13):915-20.
- 44.** Grubb G, Spielmann D, Pickar J, Constantine G. Clinical experience with trimegestone as a new progestin in HRT. *Steroids*. 2003; 68(10-13):921-6.
- 45.** Civic D, Scholes D, Ichikawa L, LaCroix AZ, Yoshida CK, Ott SM, Barlow WE. Depressive symptoms in users and non-users of depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception*. 2000; 61(6):385-90.

- 46.** Singata-Madliki M, Hofmeyr GJ, Lawrie TA. The effect of depot medroxyprogesterone acetate on postnatal depression: a randomised controlled trial. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2016; 42(3):171-6.
- 47.** Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2):109-50.
- 48.** Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, Gass ML, Stefanick ML, Lane DS, Hays J, Johnson KC, Coker LH, Dailey M, Bowen D; WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289(20):2663-72.
- 49.** Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289(20):2651-62.
- 50.** Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *JAMA*. 2004; 291(24):2959-68.
- 51.** Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291(24):2947-58.
- 52.** Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23; (1):CD003122.
- 53.** Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Wender, MC, Pompei LM; Fernandes CE. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa. São Paulo: Leitura Médica; 2014.

- 54.** Jodhka PK, Kaur P, Underwood W, Lydon JP, Singh M. The differences in neuroprotective efficacy of progesterone and medroxyprogesterone acetate correlate with their effects on brain-derived neurotrophic factor expression. *Endocrinology*. 2009; 150(7):3162-8.
- 55.** Singh M, Su C. Progesterone and neuroprotection. *Horm Behav*. 2013; 63(2):284-90.
- 56.** Fischer B, Gleason C, Asthana S. Effects of hormone therapy on cognition and mood. *Fertil Steril*. 2014; 101(4):898-904.
- 57.** Maki PM. Minireview: effects of different HT formulations on cognition. *Endocrinology* 2012; 153(8):3564-70.
- 58.** Warren AM, Gurvich C, Worsley R, Kulkarni J. A systematic review of the impact of oral contraceptives on cognition. *Contraception* 2014; 90(2):111-6.
- 59.** Berent-Spillson A, Briceno E, Pinsky A, Simmen A, Persad CC, Zubieta JK, et al. Distinct cognitive effects of estrogen and progesterone in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;59:25-36.
- 60.** Sherwin BB, Grigorova M. Differential effects of estrogen and micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on cognition in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2011; 96(2):399-403.
- 61.** Braden BB, Andrews MG, Acosta JL, Mennenga SE, Lavery C, Bimonte-Nelson HA. A comparison of progestins within three classes: Differential effects on learning and memory in the aging surgically menopausal rat. *Behav Brain Res*. 2016; 28pii: S0166-4328(16)30417-X.
- 62.** North American Menopause Society. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Society. *Menopause*. 2003; 10(2):113-32.
- 63.** Stanczyk FZ. All progestins are not created equal. *Steroids*. 2003; 68(10-13):879-90.
- 64.** Gompel A, Chaouat M, Hugol D, Forgez P. Steroidal hormones and proliferation, differentiation and apoptosis in breast cells. *Maturitas*. 2004; 49(1):16-24.
- 65.** Franke HR, Vermes I. differential effects of progestogens on breast cancer cell lines. *Maturitas* 2003; 46Suppl1:S55-8.

- 66.** Wu J, Richer J, Horwitz KB, Hyder SM. Progestin-dependent induction of vascular endothelial growth factor in human breast cancer cell: preferential regulation by progesterone receptor B. *Cancer Res.* 2004; 64(6):2238-44.
- 67.** Isaksson E, Wang H, Sahlin L, von Schoultz B, Cline JM, von Schoultz E. Effects of long-term HRT and tamoxifen on the expression of progesterone receptors A and B in breast tissue from surgically postmenopausal cynomolgus macaques. *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 79(2):233-9.
- 68.** Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM). Consenso Terapia Hormonal e Câncer de Mama. Rio de Janeiro: Editora DOC; 2013.
- 69.** Chen FP, Chien MH, Chen HY, Ng YT. Effects of different progestogens on human breast tumor cell growth. *Climacteric.* 2011; 14(3):345-51.
- 70.** Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 289(24):3243-53.
- 71.** Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(5):476-86.
- 72.** Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003; 362(9382):419-27. Erratum in: *Lancet.* 2003; 362(9390):1160.
- 73.** Fournier A, Berrino F, Clavell-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107:103-11
- 74.** Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case control study among post-menopausal women in France. *PLoS One.* 2013; 8:e78016.
- 75.** Panay N, Fenton A. Alternatives regimes for endometrial protection- where are we now? *Climacteric* 2011;14(6):607-8.

- 76.** Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(8):1260-8.
- 77.** Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(1):65-73.
- 78.** Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, Inki P, Vaahtera K, Launonen A, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(4):813-7.
- 79.** de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, Davis SR, Gompel AA, Henderson VW, Langer R, Lobo RA, Plu-Bureau G, Sturdee DW; on behalf of International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2013; 16(3):316-37.
- 80.** Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362(25):2389-98.
- 81.** Johnson R, Ettinger B, Macer J, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol.* 2005; 105(4):779-87.
- 82.** Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(6):1197-204.
- 83.** Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala E. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case control study. *Int J Cancer.* 2011;128(7):1644-51.
- 84.** Hapgood JP, Africanderb D, Louwb R, Raya M, Rohwerb JM. Potency of progestogens used in hormonal therapy: Toward understanding differential actions. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 142:39-47.
- 85.** Huang P, Chandra V, Rastinejad F. Structural overview of the nuclear receptor superfamily: insights into physiology and therapeutics. *Annu Rev Physiol.* 2010; 72:247-72.
- 86.** Sitruk-Ware R. New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. *Drugs Aging.* 2004;21(13):865-83.

- 87.** Sood R, Faubion SS, Kuhle CL, Thielen JM, Shuster LT. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *Int J Womens Health*. 2014;11(6):47-57.
- 88.** Wahab M, Al-Azzawi F. Trimegestone: expanding therapeutic choices for the treatment of the menopause. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001; 10(9):1737-44.
- 89.** Wahab M, Thompson J, Whitehead M, Al-Azzawi F. The effect of a change in the dose of trimegestone on the pattern of bleeding in estrogen-treated post-menopausal women; 6 months extension of a dose-ranging study. *Human Reprod*. 2002; 17(5):1386-90.
- 90.** Warming L, Ravn P, Spielman D, Delmas P, Christiansen C. Trimegestone in a low-dose, continuous-combined hormone therapy regimen prevents bone loss in osteoporotic postmenopausal women. *Menopause*. 2004; 11(3):337-42.
- 91.** Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris U, Norris PM, Hanes V. Effects of drospirenone/17beta-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18(6):797-804.
- 92.** Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, Hanes V, Glant MD, Bitterman P, Kempson RL. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*. 2005; 12(6):716-27.
- 93.** Boschitsch E, Mayerhofer S, Magometschnigg D. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone. *Climacteric*. 2010; 13(4):307-13.
- 94.** Mallareddy M, Hanes V, White WB. Drospirenone, a new progestogen, for postmenopausal women with hypertension. *Drugs Aging*. 2007; 24(6):453-66.
- 95.** Gambacciani M, Rosano C, Cappagli B, Pepe A, Vitale C, Genazzani AR. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. *Climacteric*. 2011; 14(1):18-24.
- 96.** Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol*. 2000; 95(3):403-6.
- 97.** Cicinelli E, de Ziegler D, Alfonso R, Nicoletti R, Bellavia M, Colafoglio G. Endometrial effects, bleeding control, and compliance with a new postmenopausal hormone therapy regimen based on transdermal estradiol gel and every-other-day vaginal progesterone in capsules: A 3-year pilot study. *Fertil Steril*. 2005; 83(6):1859-63.

- 98.** Di Carlo C, Tommaselli GA, Gargano V, Savoia F, Bifulco G, Nappi C. transdermal estradiol and oral or vaginal natural progesterone: bleeding patterns. Climacteric. 2010;13(5):442-6.
- 99.** Fernández-Murga L, Hermenegildo C, Tarín JJ, García-Pérez MÁ, Cano A. Endometrial response to concurrent treatment with vaginal progesterone and transdermal estradiol. Climacteric. 2012;15(5):455-9.
- 100.** Wildemeersch D. Safety and comfort of long-term continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel administration for postmenopausal hormone substitution - a review. Gynecol Endocrinol. 2016;32(8):598-601.
- 101.** Pirimoglu ZM, Ozyapi AG, Kars B, Buyukbayrak EE, Solak Y, Karsidag AY, et al. Comparing the effects of intrauterine progestin system and oral progestin on health-related quality of life and Kupperman index in hormone replacement therapy. J Obstet Gynaecol Res. 2011;37(10):1376-81.
- 102.** Prieto-Garcia A, Sloane DE, Gargiulo AR, Feldweg AM, Castells M. Autoimmune progesterone dermatitis: clinical presentation and management with progesterone desensitization for successful in vitro fertilization. Fertil Steril. 2011; 95(3):1121. e9-13.
- 103.** Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M, Kerkhofs M, Copinschi G. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonina secretion in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):E614-23.
- 104.** Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R, Petit D. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. Menopause. 2001; 8(1):10-6.
- 105.** Oelkers WH. Drosipirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. Climacteric. 2005; 8 Suppl 3:19-27.
- 106.** Stachenfeld NS, Silva C, Keefe DL, Kokoszka CA, Nadel ER. Effects of oral contraceptives on body fluid regulation. J Appl Physiol (1985). 1999; 87(3):1016-25.
- 107.** Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Neurology 1991;41:786-93.
- 108.** Gambrell RD Jr. Prevention of endometrial cancer with progestogens. Maturitas. 1986. 8(2):159-68.
- 109.** Gonzalez-Vidal MD, Cervera-Gaviria M, Ruelas R, Escobar A, Morali G, Cervantes

M. Progesterone: protective effects on the cat hippocampal neuronal damage due to acute global cerebral ischemia. Arch Med Res. 1998; 29(2):117-24.

110. Cervantes M, Gonzalez-Vidal MD, Ruelas R, Escobar A, Morali G. Neuroprotective effects of progesterone on damage elicited by acute global cerebral ischemia in neurons of the caudate nucleus. Arch Med Res. 2002; 33(1):6-14.

DUPHASTON® (diodrogestrona) - MS. 1.0553.0347. VIA ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES: indicado para o tratamento da: Deficiência de Progesterona tais como: dismenorreia; endometriose; amenorreia secundária; ciclos irregulares; sangramento uterino disfuncional; síndrome pré-menstrual; tratamento de aborto habitual ou ameaça de aborto; infertilidade devido a insuficiência lútea. Terapia de Reposição Hormonal (TRH): Para contrabalançar os efeitos do estrogênio isolado sobre o endométrio durante a TRH.

CONTRAINDICAÇÕES: Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; Neoplasia suspeita ou diagnosticada dependente de progestagênio (ex: meningioma); Sangramento vaginal não diagnosticado; Nos casos em que é contraindicado o uso de estrogênio mesmo que em combinação com a didrogesterona. **Este medicamento é contraindicado para uso por homens.**

POSOLOGIA: As doses, esquema de tratamento e duração do tratamento devem ser adaptados conforme a severidade da disfunção e a resposta clínica. Modo de usar: Tomar os comprimidos de DUPHASTON® com água; pode ser administrado com ou sem alimentos; Caso a paciente tenha que tomar mais de 1 comprimido, distribuí-lo uniformemente ao longo do dia. Terapia de Reposição Hormonal: Em combinação com terapia estrogênica contínua, um comprimido de 10 mg de DUPHASTON® diariamente durante 14 dias consecutivos por ciclo de 28 dias; Em combinação com terapia estrogênica cíclica, um comprimido de 10 mg de diariamente durante os últimos 12 - 14 dias da terapia estrogênica. Se as biópsias endometriais ou ultrassom revelarem resposta inadequada à progestérone, deverão ser prescritos 20 mg de DUPHASTON®. Dismenorreia: 10 mg duas vezes ao dia, do 5º ao 25º dia do ciclo. Endometriose: 10 mg duas a três vezes ao dia, do 5º ao 25º dia do ciclo ou continuamente. Amenorreia secundária: Um estrogênio uma vez ao dia, do 1º ao 25º dia do ciclo, junto com 10 mg de DUPHASTON® duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo. Ciclos irregulares: 10 mg duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo. Sangramento disfuncional (para deter o sangramento): 10 mg duas vezes ao dia por 5 a 7 dias. Sangramento disfuncional (para prevenir o sangramento): 10 mg duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo. Síndrome pré-menstrual: 10 mg duas vezes ao dia, do 1º ao 25º dia do ciclo. Ameaça de aborto: 40 mg de uma só vez, e então 10 mg a cada 8 horas até que os sintomas regredam. Aborto habitual: 10 mg duas vezes ao dia até a 20ª semana de gravidez. Infertilidade por deficiência luteínica: 10 mg ao dia, do 1º ao 25º dia do ciclo. O tratamento deverá ser mantido por pelo menos 6 ciclos consecutivos. É recomendável continuar esse tratamento durante os primeiros meses de qualquer gravidez usando as doses indicadas para o aborto habitual. Não há evidências elevantes para o uso de didrogesterona antes do início da menstruação. A sua segurança e eficácia em adolescentes entre 12-18 anos de idade não foi estabelecida. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Antes de iniciar o tratamento com DUPHASTON® para sangramento anormal, a etiologia do sangramento deve ser esclarecida. Condições que necessitam acompanhamento médico: Porfiria; Depressões; Valores da função hepática anormais causados por doença hepática aguda ou crônica. Outras condições: DUPHASTON® contém lactose monoidratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp de lactase ou má-absorção de glicose-galactose não devem tomar esse medicamento. As seguintes advertências e precauções aplicam-se quando se usa a didrogesterona em combinação com estrogênios no TRH: Veja também as "Advertências e Precauções" na bula do produto com estrogênio. Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a TRH deve ser iniciada somente para sintomas que afetarem adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos anualmente, e a TRH deve ser continuada apenas se o benefício exceder o risco. Exame médico / Acompanhamento: Antes de iniciar a TRH ou quando seu uso é retomado após uma interrupção, deve-se realizar um histórico médico completo (incluindo histórico da família). Exame físico (incluindo exame ginecológico e de mamas) deve ser realizado conforme histórico, contraindicações e advertências para uso. Durante o tratamento são recomendados exames periódicos, cuja frequência e natureza são adaptadas individualmente. As mulheres devem ser informadas sobre quais alterações nas mamas devem ser relatadas para o seu médico. Exames apropriados de imagem, incluindo mamografia, devem ser realizados de acordo com as práticas atualmente aceitas, e modificadas para as necessidades médicas individual de cada mulher. **PARA MAIORES INFORMAÇÕES CONSULTE A BULA DO PROFISSIONAL DISPONÍVEL NO SITE DA ANVISA SOBRE AS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES RELACIONADAS:** A: Hiperplasia endometrial e carcinoma, Câncer de mama, Câncer de ovário, Tromboembolismo venoso (TEV), Doença arterial coronariana (DAC), Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, Fertilidade, Gravidez, Lactação e Efeitos na habilidade de conduzir veículos e operar máquinas. Categoría de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: o metabolismo da didrogesterona e DHD podem ser aumentados pelo uso concomitante de substâncias que sabidamente induzem enzimas CYP, tais como anticonvulsivantes (por exemplo: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por exemplo: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) e preparações à base de plantas contendo, por exemplo, Erva-de-São-João (*Hipericum perforatum*), sálvia ou Ginkgo biloba. Embora o ritonavir e nelfinavir sejam conhecidos como fortes inibidores da enzima citocromo, por outro lado apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteroides. Clinicamente, o aumento do metabolismo da didrogesterona pode levar a redução do efeito. Estudos "in vitro" mostraram que a didrogesterona e DHD não inibem ou induzem as enzimas CYP em drogas metabolizadas em concentrações clinicamente relevantes.

REAÇÕES ADVERSAS: enxaqueca / cefaleia, náusea, distúrbios menstruais e dor ou sensibilidade nas mamas. Reações comuns ($\geq 1/100$ e $<1/10$): Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia ou enxaqueca; Distúrbios gastrintestinais: náusea; Distúrbios do sistema reprodutor e mamas: distúrbios menstruais (incluindo metrorragia, menorragia, oligo/amenorreia, dismenorreia e ciclos irregulares), dor ou sensibilidade nas mamas. Reações incomuns ($\leq 1/1.000$ e $\geq 1/100$): Distúrbios psiquiátricos: humor deprimido; Distúrbios do sistema nervoso: tontura; Distúrbios gastrintestinais: vômito; Distúrbios hepatobilares: função hepática anormal (com icterícia, astenia ou mal-estar, e dor abdominal); Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: dermatite alérgica (ex. rash, prurido e urticária); Investigações: aumento de peso. Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$): Neoplasias benignas, malignas, não especificadas (incluindo cistos e polipos); aumento no tamanho de neoplasias dependentes de progesterona (por exemplo, meningioma); Distúrbios do sistema hematológico e linfático: anemia hemolítica; Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade; Distúrbios do sistema nervoso: sonolência; Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: angioedema*. Distúrbios do sistema reprodutor e mamas: inchado das mamas; Distúrbios gerais e de local de administração: edema. Reações adversas na população adolescente: é esperado que seja semelhante ao observado em adultos. Reações adversas que estão associadas ao tratamento de estrogênio-progestagênio: Câncer de mama, hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial, câncer de ovário, tromboembolismo venoso; Infarto do miocárdio, doença arterial coronariana, trombose venosa, acidente vascular cerebral isquêmico. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registrado e Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Rua Michigan, 735 – São Paulo – SP - CNP: 56.998.701/0001-16 - **ABBOTT CENTER:** 0800 703 1050. MB 01 (BU22)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Podolzhova N et al. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Nov 27:1-4. 2. Kumar A, Begum N, Prasad S, et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2014 Nov;102(5):1363-3. 3. El-Zibdeh BM, Yusoff IJ. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas.* 2009 Dec; 65 Suppl 1:S43-6. 4. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas.* 5. El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Dec;97(5):431-4. 6. Gruber CJ, Huber JC. The role of dydrogesterone in recurrent (habitual) abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Dec;97(5):426-30. 7. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion.

* África, Áustria, Azerbaijão, Bielorrússia, Dinamarca, Alemanha, Índia, Líbano, Líbia, Miamar, Países Baixos, Peru, Portugal, Rússia, Espanha, Sri Lanka, Sudão, Suécia, Síria, Taiwan, Zaire, Zimbábue, Noruega, Curaçao, Irã, Nova Zelândia, Turquia, Grécia, Benin, Paquistão, Gabão, Suriname, Indonésia, República da Coreia, Croácia, Trindade & Tobago, Hong Kong, Macau, Emirados Árabes Unidos, Tailândia, Irlanda, Reino Unido, África do Sul, África Sudeste, Burkina Faso, Aruba, Jordânia, Costa do Marfim, República Tcheca, Eslováquia, Togo, Tunísia, Senegal, Malí, Filipinas, Camarões, Marrocos, Israel, Oman, Mauritânia, Kuwait, Bahréin, Singapura, Hungria, Congo, Maurício, Austrália, Malásia, África do Sul, Madagascar, Uruguai, Paraguai, Nigéria, República da África Central, Argentina, Guatemala, Estônia, Venezuela, Egito, Vietnã, Geórgia, Iugoslávia, Equador, Kenya, Guiné, Bangladeш, Ucrânia, China, Nigéria, Chile, Kazakquistão, Yemen, Tanzânia, Polônia, Colômbia, Sérvia, Uganda, Brasil, Moldóvia, Tajiquistão, Mongólia, Nanibá, Kirguistão, Gana, México, Armênia, Turcomenistão, Iraque, Palestina, Brunei Darussalam, Kurdistão.

Material destinado exclusivamente para prescritores e dispensadores de medicamentos, produzido em Janeiro de 2017

Abbott Center
Central de Relacionamento com o Cliente

0800 703 1050

abbottcenter@abbott.com

WhatSAC – Abbott (Aplicativo disponível para Android e iOS)



Duphaston®

didrogesterona 10mg



A saúde da mulher
SOB A LUZ DA TECNOLOGIA



TECNOLOGIA
EXCLUSIVA DISPONÍVEL
**EM MAIS DE
100 PAÍSES^{1*}**

AMPLIO HISTÓRICO CLÍNICO:



MAIS DE
20 MILHÕES
DE GRÁVIDAS¹



MAIS DE
94 MILHÕES
DE PACIENTES¹



PRESERVAÇÃO DA GRAVIDEZ EM

93,1%
DOS CASOS²

AMPLAMENTE ESTUDADA
PARA **AMEAÇA DE ABORTO**
E ABORTO HABITUAL^{3,4,5,6,7}

CONTRAINDICAÇÃO: NEOPLASIA SUSPEITA OU DIAGNOSTICADA DEPENDENTE DE PROGESTAGÉNIO (EX: MENINGIOMA). **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** O METABOLISMO DA DIDROGESTERONA E DHD PODEM SER AUMENTADOS PELO USO CONCOMITANTE DE SUBSTÂNCIAS QUE SABIDAMENTE INDUZEM ENZIMAS CYP, COMO ALGUNS ANTICONVULSIVANTES E ANTI-INFECCIOSOS.

 **Abbott**



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

APOIO

 **Abbott**

BRDUSTO170131