



ATUALIZAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA SEXUAL FEMININA

Fradique Corrêa Gomes

Cláude Bérnard conceituou "secreção interna" como substâncias orgânicas determinadas supridas pelas células à torrente humoral. Posteriormente, Bayliss e Starling chamaram-nas hormônios.

Existem os hormônios glandulares clássicos, increção de órgãos glandulares, e os hormônios não produzidos nestas glândulas incretoras. Entre eles, no que respeita ao modo de ação, não há maiores diferenças.

Substâncias muito ativas, em quantidades reduzidas controlam diversos processos fisiológicos, à maneira de biocatalizadores, com ações específicas em órgãos e tecidos, que, por responderem às solicitações hormonais chamam-se efetores.

Hormônios Esteróides são substâncias elaboradas nas gonadas, na placenta e na cortex suprarrenal, solúveis nas graxas, cujo esqueleto fundamental é o esterano. São estrógenos, andrógenos, gestágenos, glucocorticóides, mineralocorticóides. (gráfico 1) Note-se que alguns deles pertencem a mais de um grupo, como a desóxicorticosterona, mineralocorticóide típico que na forma de acetato revela considerável ação gestágena. Alguns esteróides são antagonistas de outros, debilitando ou anulando-lhes o efeito. Assim, gestágenos e andrógenos têm ação anti-estrogênica, desde que haja certa relação entre as taxas circulantes.

O grupo dos esteróides, acrescido de novas substâncias descobertas nos últimos anos, subdivide-se em: (1) hormônios naturais — produto das gonadas, suprarrenal e placenta; (2) produtos de bio-síntese e de degradação dos esteróides naturais, encontrados nas glândulas de secreção interna, fígado, sangue e urina; (3) hormônios que são transformados por via química — esterificação, introdução de grupos metilo ou etilo ou de um halógeno, etc., aparenta-

dos com os dois grupos anteriores por sua constituição fundamental e por seu modo de ação, porém não encontrados no organismo.

Próteo Hormônios são substâncias ativas, de caráter proteico, solúveis em água, ao contrário dos esteróides, de síntese e elaboração em estado de pureza difíceis, devido à sua estrutura macromolecular. Até hoje só foi possível obter os produtos do lóbulo anterior da hipófise e o ACTH.

Dos proteo hormônios produzidos pelos três lóbulos da hipófise interessam à ginecologia os do lóbulo anterior, e que formam dois grupos como se vê no gráfico 2. Primeiro grupo — hormônios gonadotrofos, que são: Foliculo Estimulante (FSH), Luteinizante (LH) ou Intersticialotrofo (ICSH), e Lutectrofo (LTH) ou Prolactina. Segundo grupo — hormônios metabólicos, que são: Adrenocorticotrofo (ACTH) Tireotrofo (TTH), e Somatotrofo (STH).

O hormônio somatotrofo e as increções dos lóbulos médio e posterior têm ação periférica direta. A prolactina age em primeira linha sobre a glândula mamária no pós parto, faltando comprovar que atue fora da gravidez sobre as gonadas, na manutenção do corpo luteo. Os demais, FSH, LH, ACTH e TTH regulam as glândulas incretoras periféricas. Além destes proteo hormônios, definitivamente comprovados, admitem-se outros — diabetógeno, eritropoiético, mobilizador das graxas, etc. — ainda em estudos.

Também a placenta produz proteo hormônios — a gonadotropina corionica (HCG), encontrada na urina e sêro das gestantes, elaborada pelo trofoblasto jovem e, logo depois, pela placenta. Um segundo hormônio, só encontrado no sêro de éguas prenhes — a gonadotropina sérica (PMS), difere da anterior tanto química como biologicamente. Estes hormônios placentares,

ao contrário dos hipofisários, são de obtenção fácil, empregando-se na clínica como estimulante da função gonadal. Últimamente estuda-se um novo hormônio, a fração lactogênica placentar (HPL).

Substâncias Sintéticas de Efeito Hormonal, ou hormônios de síntese, são substâncias sem ligação direta com os hormônios naturais, dotadas de ação hormonal, substitutiva, de fácil obtenção e grande potência, portanto efetivas em pequenas doses e de menor custo, como veremos adiante.

Antihormônios são formados no organismo, especialmente após administração freqüente ou prolongada, constituindo reação à administração de gonadotropina sérica ou de extratos de hipófise animal. A consequência é a redução do efeito hormonal. Entre três e seis meses desaparecem da circulação. As gonadotropinas coriônicas, oriundas do soro de mulheres grávidas, não provocam no ser humano este fenômeno, mas provocam-no nos animais. Antihormônios não são substâncias hormonais, são anticorpos produzidos pelo organismo em face da introdução de proteínas estranhas.

O ciclo menstrual bifásico, característico da mulher madura normal, consta duma sucessão de eventos escalonados e interdependentes, de origem psico-neuro-endócrina, determinando alterações anatômicas e funcionais que culminam com rotura do folículo maduro, ovulação e luteinização do folículo no ovário, e proliferação e diferenciação da mucosa uterina que, em ausência de fecundação e nidação ovular se desagrega, originando a menstruação.

Este conjunto de fenômenos ocorre em prazos fisiológicos de 24 até 35 dias, sendo de 28 o mais comum.

Usualmente a descarga menstrual visível cessa pelo quinto dia, já iniciados os fenômenos de reepitelização da cavidade. Este período de reparação e proliferação, primeira fase ou fase folicular do ciclo, é consequência direta do amadurecimento folicular, de sua ação estrogênica. Segundo o conceito clássico, a rotura folicular e a ovulação decorrente encerram a fase estrogênica quatorze dias antes do próximo fluxo menstrual.

A seguir, fase pós ovulatória ou secre-

tora, o folículo rompido transforma-se em corpo amarelo ao sofrer o processo de luteinização, produzindo além de estrogênio a progesterona — hormônio progestacional cuja influência domina nesta segunda fase. Pelo 16º dia a microscopia do endométrio revela vacúolos por baixo do núcleo das células glandulares, que scbem em direção à luz da glândula, e lá pelo 19º ou 20º dia rompendo-se a margem livre da célula vasm as secreções pelo tubo glandular. Simultaneamente, as arteriolas endometriais de retilíneas que eram na fase estrogênica, vão se tornando espiraladas sob influência progesterônica, e pelo 23º ou 24º dia mostram-se circundadas por camadas de células pré-decíduais no estroma. Esta reação pré-decidual se intensifica progressivamente, mostrando-se no 28º dia por toda a mucosa superficial. E' de se notar a atividade da fosfatase alcalina durante a ovulação e a formação e armazenamento de glicogênio nas glândulas e estroma.

Providas tôdas as condições de recepção e nutrição inicial do ôvo, e estando a findar a segunda fase ou fase secretora, passará o ciclo à sua terceira fase si houver fecundação. Na ausência de prenhez, porém, o suprimento sanguíneo do endométrio decresce progressivamente, resultando compressão das espiras arteriolas chegando, nos próximos dois dias, à estase circulatória, com as arteriolas contraídas e o endométrio isquêmico; os leucócitos migram para a mucosa e aparecem trombos venulares de fibrina. Neste momento ocorre a descamação menstrual, sangrando as arteriolas agora relaxadas, por focos cada vez mais numerosos, até ser expelida toda a camada funcional do endométrio, permanecendo a basal a descoberto, de cujas células parte novo surto proliferativo. Assim admite a maioria dos autores, ao passo que outra escola admite a desagregação em bloco.

Conhecimentos atuais da endocrinologia sexual feminina indicam que o controle psico-neuro-endócrino do ciclo cumpre-se em decorrência de um complexo sistema cibernético envolvendo cortex cerebral, hipotálamo, hipófise anterior, ovário com seus folículos madurantes, seu folículo de De Graaf e seu corpo luteo, e sistema neuro-vegetativo: uma verdadeira constelação psico-neuro-endócrina sexual, com estreitas influências intercorrelacionadas com tireóide e suprarrenal.

Utilizando novos métodos de análise e investigação, altamente sensíveis e especializados, procedimentos com elementos radioativos e hormônios marcados, de atividade específica, cromatografia em papel, espectrofotometria e outros, a pesquisa chegou a esclarecimentos e aquisição de novas noções na interpretação da fisiologia endócrina feminina.

O requinte dos métodos bio-físico-químicos levou à identificação e dosagem de frações mínimas de hormônios, em microgramos, quer no sangue, quer nos tecidos.

Os esclarecimentos da bio-síntese dos esteróis naturais com a conversão enzimática constituíram um dos maiores avanços, embora restem aspectos incertos em sua biogênese.

Tais processos permitiram isolar de material biológico, novos estrogênios naturais e metabólitos estrogênicos, além de novos progestagênicos biologicamente ativos, metabólitos da progesterona. Fica evidente, como é para estrógenos e andrógenos, a elaboração orgânica também de vários progestágenos de diferentes ações, tanto quantitativa quanto qualitativamente. A criação dos esteróis pode ser em forma isolada ou conjugada. Os conjugados são, ainda, de significado incerto na biogênese dos esteróis, podendo ser apenas intermediários. As vias de síntese e metabolismo, e o controle da síntese e liberação hormonal foram mais desvendados.

No ovário foram isolados os seguintes princípios, progressivamente: estrona, estradiol, progesterona e seus dois isômeros 4-3-quetopregnan-20-ol, assim como um hormônio androgênico, a 4-androstendiona e, possivelmente mui pequenas quantidades de androsterona e deidroisoandrosterona.

O principal mecanismo de aromatização dos estrogênios reside no ovário; no seu sangue venoso normal isolam-se na segunda fase do ciclo: progesterona, 17-hidroxiprogesterona, 20-hidroxipregnen-3-ona e androstendiona.

A atividade enzimática do ovário para a produção dos esteróis humanos comprovou-se "in vitro" pela incubação de tecido ovariano com deidroepiandrosterona e pregnenolona, ressaltando que estas, e não a progesterona, são as precursoras dos androgênios no ovário.

Do ponto de vista da bioquímica, a célula do tecido ovarico pode ter ação heterosíntese da progesterona estaria nas células

rogênea, vale dizer funções diferentes. A granulosa luteínica, e a dos estrogênios nas células intersticiais e da teca. Quanto a elaboração de estrogênios ovarianos através da síntese do acetato, via colesterol e esteróis neutros, ainda não houve solução. Atividade androgênica relativamente elevada comprovou-se nas células do hilo ovárico, sendo de notar a grande analogia morfológica e histoquímica dessas células hilares com as células intersticiais de Leydig que, no testículo elaboram os androgênios. Os princípios androgênicos do ovário seriam estimulantes do desenvolvimento de certos órgãos — clitoris, prepúcio, glândulas prepúciais e sebáceas; exerceriam, ademais, efeito regulador no ciclo menstrual, efeitos anabólicos no metabolismo, ação sensibilizadora para outros hormônios e influências na esfera da libido.

A placenta cabem várias funções de biosíntese, com elaboração autônoma, i.é, independente do estímulo de substâncias ativas de outras glândulas, produzindo hormônios como a gonadotropina corial e esteróis. Constituída a unidade funcional com o organismo materno e o feto, precursores hormonais, a placenta sob ações enzimáticas elabora em parte a biosíntese de muitos esteróis, estrogênios, progestagênicos, androgênios e corticosteróides. Estrona e estradiol, mas principalmente elevadas taxas de estriol, elabora a placenta. O ovário, praticamente não contém estriol. Daí admitir-se que o estriol é influente na biologia da gravidez. Pesquisas recentes revelam que o sulfato-3-de estriol elaborado pelo feto é hidrolisado quase totalmente pela placenta: acima de 80% da radioatividade computada na placenta identificou-se como estriol não conjugado. O feto sulfurila os estrogênios que lhe chegam, e os sulfatos de estrogênio são hidrolisados pela placenta antes de alcançarem a circulação materna. As experiências de Diczfaluzi infirmaram o conceito de ser o estriol o principal metabólito fetal do estradiol, enquanto Ittrich e Neumann concluem ser o estriol um produto final irreversível, não podendo ser excretado pelo feto, encontrado na mesma taxa no sistema vascular umbilical arterial e venoso. Já as frações de estrona e estradiol são, ao que tudo indica, catabolisadas e transformadas pelo feto, onde suas taxas são mais elevadas no sangue venoso umbilical do que no arterial.

Com o aprimoramento das técnicas de

fluorescência indireta dos anticorpos, a gonadotropina corial humana foi identificada nas células sinciciais e nas vilosidades, e não nas células trofoblásticas, bem como foi identificada nas células gigantes sinciciais dos coriomas.

Pesquisas de natureza imunológica e biológica do trofoblasto, hipófise, soro e urina de mulheres grávidas revelaram elaboração e liberação de uma fração lactógena placentar, muito aproximada, imunologicamente, ao hormônio de crescimento hipofisário, de acentuada ação luteotrófica. Em decorrência, Josimowich e Astwood propuseram considerar-se a fração lactógena placentar como um segundo hormônio específico do trofoblasto fetal, de ação sinérgica com a gonadotropina corial humana.

A conceituação do controle hipotalâmico da adenohipófise ganha interesse face às conclusões de experimentos indicando a existência de fatores de liberação das gonadotrofinas na região basal tuberal posterior do hipotálamo, ao nível dos núcleos na eminência mediana, os quais seriam mediadores fisiológicos nas interações gonadotrófico-gonadais, modulando os transportadores neurohormoniais através do sistema vascular porta hipofisário.

As influências dos núcleos hipotalâmicos, de específica atividade hipofisiotrópica estimulam a secreção de FSH, LH, ACTH, etc., regulando-lhes a liberação e, provavelmente, influem ainda nos processos de biosíntese dos hormônios hipofisários. Assim, verifica-se experimentalmente sob a influência de extratos de tecido da eminência mediana do "tuber cinérium", a liberação de LH. E mais: a liberação de gonadotropina seria controlada pela atividade celular de duas regiões no hipotálamo, uma comandando a liberação continuada e outra a liberação cíclica do LH. O centro de comando da elaboração e dos fatores de liberação da prolactina estaria na área hipotalâmica anterior, na região dorso lateral dos núcleos paraventriculares. Outros pesquisadores concluíram que substâncias da região basal do "tuber cinérium" estimulam a liberação da gonadotropina hipofisária e inibem a liberação da prolactina. A freagem dos processos de elaboração e liberação de LH seria uma das bases da lactação, possivelmente efeito-mamada.

O controle da ovulação seria centralizado na região pré-ótica do hipotálamo, em

torno do núcleo médioventral, região sensível aos androgênios que agem impedindo a liberação de hormônios. Como índice da liberação do fator hormonal hipofisário da ovulação tem-se utilizado a constatação da progesterona no sangue da veia ovariana. Para Ifft, a atividade gonadotrófica estaria correlacionada principalmente com o "nucleus arcuatus".

Os fatores da liberação do FSH emanariam das células da eminência mediana do pedunculo hipofisário. Quanto ao LH é liberado durante toda a fase ativa do corpo luteo; e a progesterona seria o fator esteróide primário a induzir a liberação do hormônio da ovulação. Na verdade, evidências muito recentes sugerem que a secreção de progesterona pode começar antes da ovulação.

E' unânime o reconhecimento de taxas estrogênicas sanguíneas e urinárias mais elevadas na fase luteínica do que na folicular — prova da intensa elaboração estrogênica do corpo luteo.

No intrincado processo das intercorrelações psico-neuro-endócrinas, os esteróides gonadais — estrogênios ou progestagênios — influenciam os centros hipofisários específicos estimulando e inibindo, cíclicamente, a liberação das gonadotrofinas, segundo seus níveis sanguíneos, em harmônica alternância. No mesmo plano de ação o estrogênio condiciona a função progesterônica, em doses fisiológicas. A ação estrogênica na fase pré-ovulatória condiciona ovidutos e mucosa uterina entre outros efeitos, para os efeitos da ação progesterônica, além de estimular a hipófise para a liberação do LH. Com efeito, o ápice da secreção urinária estrogênica precede, habitualmente, ao pico da secreção de gonadotrofina na época ovulatória.

Senhoras e senhores: eis que esta revisão de conceitos leva-nos a um tópico de indisfarçável interesse universal tanto para o cientista como para o clínico e o vulgo. Ponto de importância individual, familiar, social, político.

Os recentes avanços bioquímicos deixaram à disposição substâncias de grande eficácia anti-ovulatória, úteis para a correção de diversos distúrbios ginecológicos que, por sua ação inibidora dos fenômenos da ovulação — passaram a ser usadas como anti-concepcionais.

Não é este o momento para o estudo

desta indicação, que envolve múltiplos fatores de ordem médica, social, moral e religiosa. Apenas desejo apontar que estas drogas, já largamente conhecidas do grande público como "as pílulas", têm muitas outras indicações de ordem puramente médica.

Pelos idos de 1897 constatou-se que a inibição ovulatória durante a gravidez devia-se ao corpo luteo. Experimentações animais confirmaram repetidamente a asserção, até que em 1934, isolada a progesterona verificou-se o seu efeito anti-ovulatório em vários animais. Esta substância, das mais simples moléculas hormonais, de fácil obtenção, foi uma esperança frustrada na terapêutica. Sua atividade via oral é baixa, por razões em parte desconhecidas. Via parenteral, pequenas doses alcançam alguns efeitos e outros não; doses maiores têm ação irritativa e outros inconvenientes ligados à baixa solubilidade em óleo; devido à rapidez do seu desaparecimento do plasma, d'fusão na gordura orgânica, metabolismo hepático e excreção renal, o fator tempo de ação é exíguo.

Pesquisa e clínica ensaiaram a associação estrogênio-androgênio com a mesma finalidade de impedir a ovulação: os efeitos colaterais, principalmente dos androgênios, contraindicaram o uso por períodos mais longos.

Chegou a vez dos estrogênios isolados na supressão da ovulação, cujo emprêgo culminou na algomenorréia, com dramático efeito de alívio sobre a dor. Diversas condições, entre elas a possível ação carcinogênica e o escape hipofisário que eventualmente burla o desiderato, desconsideraram este método como antiovlutório.

E foi assim que, enquanto clínicos e pesquisadores ansiavam por uma substância de ação progestágena mais potente e de efetiva atividade, os progressos da bioquímica desvendaram — recentemente — os segredos da atividade progeterônica.

A moderna era da progestagenoterapia sintética começa com o desenvolvimento dos 19-nor-progestágenos, a partir dos trabalhos de Djerassi em 1950. Centenas de combinações e permutações foram obtidas pelos bioquímicos, e muitas outras estão em andamento, na busca de moléculas com atividade progestagênica. Do total, apenas umas poucas resultam úteis à clínica, mas representam um avanço extraordinário.

Recordemos que os progestagênios

sintéticos são esteróides ativos por via oral, derivados principalmente da progesterona e esteroisomeros, e da testosterona; de efeitos farmacológicos variáveis com a substância usada, dose, prazo do tratamento e forma de administração — ciclica, intermitente ou continua. Além da ação progestagênica comum a todas estas substâncias sintéticas, que é de variável intensidade, estes fármacos têm, variáveis ações estrogênicas, antigonadotróficas, antigametogênicas, androgênicas, anabólicas e corticomicéticas.

Em poucos anos os progestagênios desbancaram a progesterona na terapêutica. Hoje suas indicações estão multiplicadas. Vamos apontar as ações úteis à terapêutica ginecológica:

- 1 — Transformação secretora e predcidual do endométrio
- 2 — Descamação do endométrio secretor, decorrente da deprivação progestagênica
- 3 — Manutenção da gravidez
- 4 — Depressão da frequência das contrações uterinas
- 5 — Depressão da resposta ovariana ao estímulo hipofisário

As aplicações clínicas dos progestagênios sintéticos são:

- 1 — Disfunção menstrual
amenorréia secundária
oligomenorréia
hemometrorragia disfuncional
dismenorréia.
- 2 — Infertilidade endócrina ou funcional
ciclos anovulatórios
insuficiência luteal (fase curta ou inadequada).
infertilidade idiopática.
- 3 — Ameaça de aborto e aborto habitual.
- 4 — Tensão pré-menstrual.
- 5 — Diagnóstico precoce de gravidez.
- 6 — Contrôlo da síndrome menopáusica.
- 7 — Alongamento do ciclo menstrual, ou seja postergar o aparecimento da menstruação.
- 8 — Inibição da lactação.
- 9 — Contrôlo da ovulação por períodos curtos ou longos.
- 10 — Manejo temporário da síndrome de Stein-Leventhal.
- 11 — Cirurgia pélvica — para facilitar a dissecação cirúrgica, especialmente em mulheres com irradiação prévia.

discordantes. Entretanto, um Comitê para Avaliação da Relação Etiológica com as Condições Trombo-Embólicas, não logrou estabelecer ligação entre êstes compostos e morte por trombo-embolia. Muitas estatísticas Inglesas e Americanas concluem não haver modificação na incidência desta patologia com o medicamento. Também em mulheres sob tratamento, não houve modificação nos índices desta complicação no pós-operatória de cirurgia pélvica. Da mesma forma, o Comitê de Segurança de Drogas da Inglaterra não pôde encontrar relação. Contudo, prosseguem os estudos e recomenda-se evitar êstes produtos em mulheres com dados de trombo-embolia.

- h — efeitos colaterais — perturbações gastro-intestinais semelhantes às da preñez incipiente com manifestação clínica de náuseas com ou sem vômitos em 2% das pacientes, devem-se à ação estrogênica do progestágeno ou aos estrógenos da combinação. Desaparecem gradualmente, em pouco tempo, com a continuidade do medicamento. Síndrome dolorosa pélvica ou abdominal, tensão mamária, nervosismo, cefaléia, caimbras dos membros inferiores e abdômem, são manifestações clínicas transitórias de intensidade minoritária no quadro clínico, que desaparecem no terceiro ou quarto ciclo de tratamento. Se persistirem, eventualmente, um progestágeno diferente resolverá o problema. Hemo-metrorragias imprevisíveis ocorrem com relativa freqüência, devido à atividade estrogênica-anti-estrogênica, controlando-se, de hábito, com aumento da dose diária; e, nos raros casos de insucesso, outra combinação, com diferente balanço estrogênio-antiestrogênio será operante.
- i — efeitos sobre a fertilidade — estudos estatísticos revelam aumento de fertilidade após a supressão dos progestágenos, mesmo quando usados por longo período. Assim, a incidência de gravidez aparece em média de . . . 52,5% no primeiro ciclo após parada da droga, cotejada com 35% após interrupção de contracepção por método tradicional; até 80% em dois ciclos, e mais de 90% até seis meses

após sustar o fármaco. Resta considerar a possibilidade de fertilidade inicial acima da média em muitas dessas mulheres, o que obscureceria o significado das conclusões acima. Entretanto, há alguma evidência de melhora da função em mulheres com perturbação da fertilidade.

- j — efeitos sobre o feto — não está claramente estabelecida a consequência da administração de hormônios na vigência de gravidez; os efeitos virilizantes observados em fêtos femininos de mães tratadas com tais combinações são, principalmente, hipertrofia clitoridiana e, mais raramente, a fusão labial em grau variável. Ignora-se se isto é consequente ao uso correto da droga ou ao seu emprêgo durante algum tempo da gestação. Maxwell Roland e col., em seu farto material, e mais todos os casos de que tiveram conhecimento, chegaram à correção de pequeno defeito morfológico por processo cirúrgico de pequena monta. Nêsses casos o cromossoma sexual foi sempre feminino.

2 — Efeitos sobre o sistema psico-neuro-endócrino

- a — efeitos psicológicos — muito pouco se tem dito sobre relações dêstes fármacos com o sistema nervoso central, reações emocionais, conduta sexual e outros aspetos psicológicos. Ficando estabelecida a inoperância do medicamento neste setor, resta ainda a-quele grupo de ações psíquicas que se obtém, variavelmente, mesmo com os placebos, em determinadas pacientes.
- b — efeitos sobre os ovários — com menos de três semanas de tratamento a depressão ovariana determina um aspeto macroscópico igual ao da menopausa, e daí em diante cessa a ovulação, não se forma mais corpo luteo, porém tudo retorna à normalidade num prazo de até três ciclos após suprimir a medicação. As observações permitem concluir que não se estabelecem alterações patológicas nem mutações percentuais nos folículos atresícos, não sendo confirmadas as suposições de danos genéticos aos ovócitos. Não foi comprovado o a-

longamento da vida funcional do ovário com postergação da menopausa.

c — efeitos sobre a hipófise — Desconhecemos por enquanto o mecanismo de ação dos progestágenos sobre a hipófise, que talvez se faça através do hipotálamo. Provavelmente não resultam alterações estruturais definitivas sobre estes elementos. Confirma-se discreto efeito na produção de gonadotrofinas totais e ação mais acentuada sobre a elaboração ou liberação do hormônio luteinizante com depressão de sua curva, no meio do ciclo.

d — efeitos sobre a tireóide — clinicamente não aparecem desvios funcionais para hipo ou hiperfunção desta glândula. Entretanto pode haver, como no período de gestação, aumento não progressivo da taxa de iodo proteico no sangue, induzida pelos estrógenos que aumentam a taxa de tiroxina em conexão com a proteína. Tudo retorna aos níveis normais com a suspensão do medicamento.

e — efeitos sobre a cortex suprarrenal — também aqui não se evidencia clinicamente hiperfunção, embora seja verificado discreto incremento na função do eixo hipófise-suprarrenal, à exceção de certos casos sob prolongado tratamento, quando podem aparecer leves alterações funcionais. Os estrógenos determinam aumento da hidrocortisona, discreto, e, ao que parece, não progressivo.

f — efeitos sobre o metabolismo glicídico — há divergência de opiniões, admitindo uns a alteração da tolerância aos carboidratos, ao passo que não tem sido evidenciada com frequência em relação à glicose. Esta terapêutica em períodos prolongados parece não ter influído na instalação do diabetes ou agravado seu estado quando pré-existente.

3 — Efeitos sobre os órgãos ginecológicos —

a — efeitos sobre o útero — o miométrio, bem como os tecidos para-uterinos, entra em um estado de suculência semelhante ao da inibição gestacional, com amolecimento e aumento de vo-

lume. No endométrio dá-se violenta transformação glandular levando ao aspeto de exaustão secretora, e o estroma é do tipo pré-decidual. Isto para os produtos de combinação, pois, com a terapêutica sequencial, sendo usado estrogênio isoladamente ocorre proliferação tipo hiperstrogênica na primeira fase, e transformações secretoras mais ou menos incompletas na segunda fase, não aparecendo a reação pré-decidual. O tratamento prolongado não induz a hipoplasia endometrial, havendo afirmações de que a patologia do endométrio é reduzida pelos progestágenos.

Há várias referências a aumento de tamanho de tumores miomatosos. No que se relaciona com câncer, quer de corpo, quer de colo, nada pôde ser estabelecido, supondo-se — geralmente — que estas substâncias não provocam câncer de endométrio ou da cérvice uterina. Entretanto, sabendo-se que a ação carcinogênica pode ter longos prazos de latência e evolução, e como a observação destes novos produtos anda apenas por uma década — esta hipótese deve ser mantida. Quanto ao ciclo menstrual, tende à regularização, sendo menor a perda sanguínea — principalmente com os produtos de combinação. Pequenas perdas sanguíneas, irregulares, mais comuns no início do tratamento, ao que parece ligadas a condições de nutrição e peso, devem-se, geralmente, a administração incorreta ou irregular do medicamento. É importante notar que tal episódio hemorrágico deve merecer toda a atenção de médico, exigindo imediato e definitivo diagnóstico, sob pena de ficar mascarado um processo maligno incipiente.

b — efeitos sobre a vagina — a mucosa que forra este órgão é dos efetores que mais pronta e ativamente responde às solicitações hormonais, através da evolução de suas células e de sua estrutura tissular. Tem sido relatados muitos casos de colpíte entre as pacientes que usam progestágenos, porém os estudos não permitiram, ainda, a conclusão definitiva.

c — efeitos sobre as mamas — a tensão e o desconforto mamário decorre da ação estrogênica, aparecendo mais vezes no início do tratamento. No que se relaciona com o câncer do seio, vale o que foi dito para o útero — não se confirmou aumento de incidência com estas drogas. Porém diversos esteróides tem se usado há longo tempo por suas propriedades anti-câncer para o tratamento complementar desta doença no seio, e também para certos sintomas em determinadas metástases, em etapa mais avançada da evolução.

Alguns estudos estão indicando que o aleitamento é diminuído com doses altas de progestágenos, sendo incerta a excreção destes hormônios pelo leite materno e, conseqüentemente, seus reflexos no lactante.

—::—

Com tantas incertezas na interpretação dos fenômenos decorrentes do uso destas substâncias, dos seus efeitos sobre o mecanismo fisiológico e suas possíveis implicações na patologia, é evidente que deve haver discordâncias na sua aplicação clínica. Contu-

do, as contraindicações são poucas, na média das opiniões. História de fenômenos embólicos, embolia pulmonar, asma, enxaqueca e epilepsia; história de câncer mamário ou genital pélvico; história de disfunção hepatobiliar, renal ou hematopoiética — são condições que contraindicam a progestagoterapia segundo autoridades como Maxwell Roland, Applezweig, Clyman, Decker e Ober.

—::—

A grande difusão destas substâncias pelo uso estritamente médico — sobretudo pelo uso como anti-concepcional, envolvendo já dezenas de milhares de mulheres, sacudiu vigorosamente consciências por todo o mundo, e surgem a cada dia novos pronunciamentos de caráter médico, social, religioso e político. Sua Santidade o Papa, ordenou estudos especiais nos quais se baseará a Igreja para dar sua decisão sobre a questão. Entrementes, a imprensa mundial vai revelando opiniões de prelados, importantes figuras da Igreja quer contra, quer a favor.

Para terminar, um conceito ficará desde já bem claro: planejar a família não deve significar extinguir a natalidade.

HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS

Lob. ant. A. H. Gonadotrópicas

1. H. Foliculo-estim. — FSH

2. H. luteinizante — LH

H. intersticialot. — ICSH

3. H. luteotrópico — LTH

Prolatina

B. H. Metabólicos

4. H. Adrenocortico. — ACTH

5. H. Tireotrópico — TTH

6. H. Somatotrópico — STH

Lob. med. H. Melanóforo — interm.

Lob. post. Adiuretina

Ocitocina

Vasopressina

ORIGEM DOS HORMÔNIOS ESTERÓIDES

Ovários		Placenta		Testic.		C. S.-Renal		
+	+		+		+		+	Estrógenos
	+		—	+	+	+	+	Andrógenos
+	+	+	+		—		+	Gestágenos
	—		—		—	+	+	Glicocortic.
	—		—		—	+	+	Mineralocort.

INTER-RELAÇÕES PSICO-NEURO-HORMONO-
·OVARIANAS NO CICLO MENSTRUAL

