

**DR. EFRAIN OLSZEWER**

# **TMHB**

---

**TERAPIA DE MODULAÇÃO HORMONAL BIOIDÊNTICA**



## **TMHB –Terapia de Modulação Hormonal Bioidêntica**

Copyright © 2024 Editora Fapes Books

Todos os direitos reservados.

É expressamente proibida a reprodução desta obra, no todo ou em partes, sem autorização por escrito da Editora.

### **Design e Capa:**

bravocomunica

### **Revisão:**

Daniele Izidoro A. Freitas

---

### **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

ISBN: 978-85-64-45302-9

TMHB –Terapia de Modulação Hormonal Bioidêntica / autor: Efrain Olszewer – São Paulo SP:  
Editora Fapes Books, 2024

1. TMHB – Terapia Hormonal – Ortomolecular  
4ª edição

---

Índice para catálogo sistemático:

1. TMHB – Terapia Hormonal – Ortomolecular



Rua Bartira, 765 – Perdizes  
CEP: 05009-000 – São Paulo | SP  
Telefone: 55 11 3873-4000  
[www.fapesbooks.com.br](http://www.fapesbooks.com.br)

Impresso no Brasil.  
Printed in Brazil.

**DR. EFRAIN OLSZEWER**

# **TMHB**

---

**TERAPIA DE MODULAÇÃO HORMONAL BIOIDÊNTICA**



# ÍNDICE

CAPÍTULO 1 Introdução aos hormônios	<b>15</b>
CAPÍTULO 2 Fisiologia da reprodução do sistema reprodutor masculino e feminino	<b>63</b>
CAPÍTULO 3 Involução sexual clínica feminina e masculina	<b>69</b>
CAPÍTULO 4 Marcadores biológicos do envelhecimento	<b>73</b>
CAPÍTULO 5 Hormônios	<b>81</b>
CAPÍTULO 6 Marcador biológico não hormonal de envelhecimento	<b>89</b>
CAPÍTULO 7 Substituição hormonal bioidêntica	<b>93</b>
CAPÍTULO 8 O que é terapia de reposição hormonal bioidêntica?	<b>109</b>

CAPÍTULO 9	
Envelhecimento sexual masculino	<b>139</b>
CAPÍTULO 10	
Terapia de modulação hormonal bioidêntica	<b>159</b>
CAPÍTULO 11	
Tibolona	<b>173</b>
CAPÍTULO 12	
Fitoterápicos	<b>177</b>
CAPÍTULO 13	
Oxitocina	<b>191</b>
CAPÍTULO 14	
Alteração da libido	<b>199</b>
CAPÍTULO 15	
Hormônios e clínica	<b>211</b>
CAPÍTULO 16	
Clínica de deficiência hormonal	<b>233</b>





# PRÓLOGO

Com que velocidade se acumulam os conhecimentos! Em menos de 10 anos, após várias tiragens, estamos na quarta edição. Vários capítulos foram adicionados, incorporamos a experiência farmacêutica do Dr. Nelson Maurício.

O importante é usar o livro como referência, e aplicá-la baseando-se na experiência profissional.

A ideia é sempre: repor, modular, reconstituir, não anabolizar.

É importante associar o laboratório, incluindo a medição do sistema hipotalâmico-hipofisário. Em pacientes de baixo risco, deve-se manter controle periódico, mas longo, nos de alto risco, é importante, primeiramente, ponderar os benefícios do uso, definir o período e, sobretudo, manter com cautela as revisões periódicas.



# INTRODUÇÃO

Em 2002, o estudo WHI (Women’s Health Initiative) criou uma série de incertezas no tratamento de reposição hormonal com um aumento estatisticamente significativo de quadros agudos e crônicos associados à terapia de reposição hormonal.

Em 1990, foi introduzido no mercado o conceito de hormônios bioidênticos, que seriam hormônios similares aos naturalmente produzidos dentro do organismo, porém, de origem sintética, de preferência do mundo vegetal, como soja e dioscorea.

Com muita intensidade, vemos nos últimos 15 anos, um aumento considerável no uso de hormônios em forma transdérmica, oral, intramuscular e por implantes, inclusive em pacientes jovens, onde os níveis hormonais estão baixos, principalmente secundários ao estresse, com interferência do eixo hipotalâmico-hipofisário, denominado de hipogonadismo secundário. Nestes casos, aprendemos que a administração de hormônios termina inibindo a atividade do eixo, tornando o paciente dependente dos hormônios por longos períodos, se não se atinge o equilíbrio com o eixo.

Entretanto, pacientes jovens acabam utilizando altas doses de hormônios como anabolizantes, ou implantes de longo prazo, que, por sua vez, na maioria, quando utilizados em forma inadequada, termina bloqueando o eixo, determinando dificuldades para sua restauração.

Os trabalhos de WHI, que se associaram com aumento de casos de câncer de mama e endométrio, terminaram criando a sensação de segurança por meio dos hormônios bioidênticos, o que é um fato não verídico, já que hormônio é hormônio, e terminará estimulando a mitose celular em células que se reproduzem em forma inadequada.

Os pacientes com câncer de próstata, em geral, têm uma evolução muito lenta, principalmente os pacientes mais idosos, e somente 15% dos tumores, hoje, são altamente agressivos.

vos, que precisam de tratamento mais invasivo de cirurgia, a antiandrógenos. Em 85% dos pacientes, é possível só acompanhar por longos períodos, antes de se decidir por uma conduta terapêutica passiva ou altamente agressiva.

Nos tempos atuais, em pacientes com manutenção da atividade sexual, após tratamento de câncer de próstata, com PSA negativado, é possível reintroduzir testosterona em casos de LH alto com testosterona baixa, em doses fisiológicas, para restaurar o desejo em pacientes pós-operados de câncer de próstata, acompanhando com exames laboratoriais que dão uma segurança maior em sua administração. Nunca se deve usar, nestes casos, injetáveis ou de depósito, muito menos implantes, devido ao cuidado contínuo que se tem que ter nestes pacientes.

A maior parte dos cânceres, em geral, vinculados aos ciclos hormonais e diagnosticados precocemente, tem uma alta probabilidade de cura e sobrevida, após 5 anos, porém, tumores diagnosticados tardiamente e com metástases têm, também, probabilidades de sobrevida através da cronificação da doença, através de terapias biológicas ou associadas a terapias nutricionais.

Nos últimos anos, além do uso de hormônios sintéticos, bioidênticos, tem se incrementado o uso de fitoterápicos que teriam alguma atividade moduladora e estimuladora dos hormônios endógenos, porém, sua eficácia é bastante discutível em termos de sintomas, contudo, podem, eventualmente, ser utilizados junto com hormônios em baixas doses para, quando possível, ativarem seu funcionamento na modulação hormonal.

A disfunção da libido também tem sido vista cada vez com mais frequência, inclusive em pacientes mais novos, onde o uso contínuo de inibidores de fosfodiesterase tem se incrementado consideravelmente, ao ponto de termos drogas de uso diário para a manutenção, e em muitos casos, tem se incrementado o uso de hormônios como testosterona, tanto em homens como em mulheres jovens com risco de inibir o eixo hipotalâmico-hipofisário, quando na maioria dos casos é necessário controlar o estresse e estimular a atividade das gonadotrofinas liberadas pelo eixo para ativar os órgãos efetores dos hormônios.

Dez anos após o estudo WHI, observamos uma estatística queda na incidência de câncer de mama e de endométrio, devido ao impacto do estudo independente das deficiências posteriormente observadas, pois os estudos mostravam que em pacientes que deixaram os hormônios em 2002, a incidência de câncer após 5 anos ainda continuava mais alta em mulheres com histórico de uso de hormônios, comparado com mulheres que nunca usaram. Dez anos mais tarde, ainda, o número era maior nas que usavam, porém, deixou de ser significativo. Dez anos após o estudo WHI, tudo voltou ao mesmo, alta incidência de hormônios, uso indiscriminado, implantes por todo lado, e evidentemente, novamente, vemos um aumento incisivo nos processos oncológicos, nas áreas previamente citadas, principalmente naqueles países onde o uso indiscriminado depende da idade e da clínica.

O uso de hormônios é uma arte, e a ciência que deve relacionar a clínica, o laboratório, os fatores familiares de risco do paciente, e determinar o tempo que será utilizado e os exames de acompanhamento que devem ser feitos para maximizar os benefícios e minimizar os riscos.

É importante determinar os critérios necessários para definir a conduta de reposição hormonal, baseado no sexo, idade do paciente, antecedentes pessoais e familiares.

É importante ponderar os xeno-hormônios, substâncias que nos rodeiam no dia a dia no meio ambiente, assim como aqueles que são ingeridos pelos alimentos que podem agir como hormônios e ser determinantes na sua ação nos receptores dos diferentes tecidos.

Vários fatores de risco podem interagir negativamente com uso contínuo de hormônios, como:

- Fumo
- Álcool
- Obesidade
- Gordura visceral
- Poluição ambiental
- Estresse
- Diabetes

- Medicamentos
- Nutrientes.

Estes aspectos epidemiológicos devem ser sempre levados em conta pela sua associação com:

- Aumento de radicais livres.
- Inflamação crônica.
- Sobrecarga hepática.
- Oxidação de certos hormônios.
- Metabólitos hormonais e sua atividade mitogênica.

### ***Onde estamos, aonde vamos?***

Evidentemente, não terminamos de aprender a lição do WHI, nos recatamos por um breve período com a administração exógena de hormônios, e com o pensamento em segurança, fato discutível, voltamos a usar indiscriminadamente os hormônios, até em situações não necessárias.

O papel dos hormônios na saúde populacional é de importante relevância, quando são avaliados todos os fatores que determinam um paciente saudável à sua reposição. Em geral, a reposição é feita em pacientes saudáveis, com declínio hormonal fisiológico ou que não possam ter benefícios a serem atingidos por este tratamento e não mera especulação.

É o momento de fazer uma análise crítica, já que os hormônios não são um tratamento rejuvenescedor e sim de reposição para a manutenção fisiológica do sistema metabólico-hormonal-musculoesquelético, assim como de todos os sistemas para funcionar dentro do processo da senescência, e devem ser administrados em doses que correspondam às necessidades da idade do paciente, sem o uso de doses compatíveis com a adolescência ou antes dos 30 anos.

Em pacientes jovens, deve ser avaliado o eixo para determinar se o hipogonadismo é primário ou secundário, tratando todos os fatores de risco visíveis antes de se definir uma reposição hormonal, principalmente trazendo o eixo hipotalâmico-hipofisário a uma posição de homeostase.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO  
AOS HORMÔNIOS

## Sistema hipotalâmico-hipofisário

### Definição:

A díade hipotálamo-hipófise é um dos componentes mais complexos do sistema endócrino. É fundamental na coordenação de toda a resposta endócrina, estabelecendo relações de controle mútuo sobre a maioria das glândulas endócrinas, controlando, por si só, muitos conceitos da homeostasia corporal.

Podem-se identificar neste sistema:

- Dois hormônios sintetizados em neurônios hipotalâmicos, mas veiculados para a hipófise posterior (neuro-hipófise), onde são armazenados e libertados: o hormônio antidiurético (HAD), ou arginina-vasopressina (AVP), e a oxitocina.
- Um grupo de hormônios tróficos sintetizados, armazenados e libertados pela hipófise anterior (adeno-hipófise): o ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), o TSH (hormônio tireoestimulante), o LH (hormônio luteinizante), o FSH (hormônio folículo-estimulante), o GH (hormônio de crescimento), ou somatotrofina, e a prolactina.
- Um conjunto de hormônios ou fatores de inibição ou libertação dos hormônios tróficos da adeno-hipófise, produzido no hipotálamo.

Após seu desenvolvimento, a glândula hipofisária é simplesmente um agregado de células glandulares (adeno-hipófise) e células neurais, com função secretora (neuro-hipófise). As primeiras derivam da bolsa de Rathke, formada por células ectodérmicas da porção superior da cavidade oral, as últimas desenvolvem-se a partir do ectoderma da parte inferior do terceiro ventrículo, persistindo um pedículo de conexão ao hipotálamo.

A irrigação é complexa. A hipófise posterior é irrigada pela artéria hipofisária inferior, ao passo que a porção superior, de ligação ao hipotálamo, é irrigada pela hipofisária superior. A artéria hipofisária superior divide-se em uma rede capilar, no pedículo de ligação ao hipotálamo, que realiza a drenagem pelas veias portais longas, que levam o sangue até a adeno-hipófise. A adeno-hipófise recebe, também, sangue, através

das veias curtas, oriundas dos plexos capilares da artéria hipofisária inferior (na neuro-hipófise). No final, o sangue é drenado para o sistema venoso dural.

A adeno-hipófise não recebe uma perfusão arterial direta, seus leitos capilares são segundos leitos, adicionalmente, encontram-se no exterior da barreira hematoencefálica, o que a torna muito acessível à ação reguladora de uma grande diversidade de substâncias. As interrelações que se estabelecem entre a adeno-hipófise e as glândulas endócrinas periféricas são exemplos elegantes da regulação por feedback. Na hipófise, os hormônios estimulantes hipotalâmicos e os hormônios das glândulas-alvos periféricas exercem ações antagônicas.

A adeno-hipófise é composta por células endócrinas, reguladas por estímulos com origem hipotalâmica (neurócrinos), que são veiculados no sangue porta-hipofisário. Esses estímulos podem ser de libertação ou de inibição, correspondem a fatores segregados junto ao hipotálamo (na eminência mediana) pelos terminais axonais, após estimulação neuronal. Passam ao plexo capilar da artéria hipofisária superior, às veias longas e à adeno-hipófise. As células glandulares adeno-hipofisárias respondem alterando sua produção de hormônios tróficos. Globalmente, há uma combinação de funções neurócrinas e endócrinas.

O sistema circulatório local descrito não é absolutamente unidirecional, as veias curtas permitem reversão do fluxo sanguíneo, deixando que os hormônios tróficos da hipófise anterior ascendam até o hipotálamo.

Os tanicitos são células especiais, com longos prolongamentos, que permitirão, seletivamente, a transferência de substâncias reguladoras entre o líquido cefalorraquidiano e a eminência média. Seus prolongamentos interdigitam-se com os vasos, facilitando a travessia da barreira média hematoencefálica e a ação sobre a produção de hormônios produzidos ao nível da hipófise.

### **Função hipotalâmica:**

O hipotálamo tem um papel crucial na regulação da função hipofisária. Capta múltiplos sinais neurais, oriundos do tálamo, do sistema reticular de ativação ascendente, do sistema límbico (amígdala, hipocampo, habénula, córtex olfativo e

cíngulo), da retina, do neocórtex etc. Assim como ele controla a função hipofisária, controla, também, múltiplos outros aspectos, de forma coordenada, através dos seus núcleos: a sede, o apetite, a regulação da temperatura, a função do sistema nervoso autônomo, o crescimento, a reprodução etc.

A dopamina, a acetilcolina, o GABA e a b-endorfina são mediadores envolvidos em referências direcionadas à eminência mediana, poderão regular a liberação de fatores ou hormônios ou, diretamente, a função adeno-hipofisária.

O eixo hipotalâmico-hipofisário sofre, igualmente, regulação por hormônios circulantes, com origem periférica.

Deste modo, estão criadas as condições para pelo menos três níveis de feedback (normalmente negativo):

- **Feedback de ansa longa** – exercido no hipotálamo e hipófise anterior por hormônios de glândulas periféricas e substratos resultantes do metabolismo tecidual, cuja produção é induzida pelos hormônios hipofisários.
- **Feedback de ansa curta** – exercido pelos hormônios tróficos hipofisários, alterando a síntese ou liberação de fatores estimulantes ou inibidores hipotalâmicos, seguindo uma via retrógrada no sistema porta.
- **Feedback de ansa ultracurta** – os hormônios libertadores hipotalâmicos podem inibir sua própria síntese ou estimular a liberação de um fator hipotalâmico inibitório. Isso pode ocorrer por neurotransmissão entre duas células hipotalâmicas ou ser mediado pelo transporte do hormônio libertador, através dos tanicitos para o LCR e o hipotálamo.

O hipotálamo contém núcleos neurosecretores nas suas porções anterior e medial. Na anterior, há dois núcleos com grandes neurônios (magnocelulares), os núcleos supraópticos e paraventriculares, que sintetizam os hormônios da neuro-hipófise, na medial, perto do terceiro ventrículo. Nos núcleos arqueados, periventricular e restantes, surgem pequenos neurônios (parvocelulares) que segregam os vários hormônios estimulantes e inibitórios da liberação hipofisária. Há, no entanto, células dispersas por múltiplas áreas vizinhas, contendo peptídeos diversificados, que modulam a ação destes núcleos e da própria hipófise.

Os fatores hipotalâmicos têm ações complexas, podendo modular a secreção de vários hormônios hipofisários, já foram descritos em vários pontos do sistema nervoso, nos ilhéus pancreáticos e no trato gastrointestinal. São, inicialmente, sintetizados como pré-pró-hormônios, apresentando secreção pulsátil (provavelmente, dependente de um mecanismo oscilador intrínseco das células), que é fundamental para a manutenção de níveis adequados de secreção dos hormônios adeno-hipofisários. Nas células-alvos, ligam-se a receptores, iniciam vias de sinalização intracelular que envolvem o  $Ca^{2+}$ , o AMPc e o sistema de fosfolípidos membranares, levando à ativação de quinases. Como resultado, há excitação dos grânulos com hormônios, um aumento da atividade hormonal, por modificação enzimática, após a síntese, ou um aumento da expressão genética do hormônio, por aumento da transcrição de seu gene, quando a ação a nível celular é hipertrófica ou hiperplásica.

Os fatores hipotalâmicos conhecidos, e suas ações, podem resumir-se deste modo:

Hormônio	Ação
TRH	Aumenta liberação de TSH e Prolactina
GnRH	Aumenta liberação de LH e FSH
GHRH	Aumenta liberação de GH
CRH	Aumenta liberação de ACTH, b e g-lipotrofinas e b-endorfinas
Somatostatina (GHIH)	Inibe liberação de GH, prolactina e TSH
Dopamina (PIF - fator inibidor da prolactina)	Inibe liberação de prolactina
PRF (fator libertador da prolactina - desconhece-se)	Aumenta liberação de prolactina

O GHRH pertence à família peptídica da glicagina e da secretina. A fixação ao receptor ativa a adenil-ciclase, elevando

os níveis de AMPc e  $\text{Ca}^{2+}$  e, subsequentemente, a libertação e síntese da somatotrofina (GH – hormônio de crescimento).

A somatostatina foi, inicialmente, descrita como um fator hipotalâmico, mas sabe-se, presentemente, que ela também existe no trato gastrointestinal e no pâncreas. Seus receptores pertencem à família dos receptores associados às proteínas G, resultam em uma inibição da ciclase do adenilato e de canais de  $\text{Ca}^{2+}$ , dependentes da voltagem, e em uma ativação de canais de  $\text{K}^+$ , ações que resultam em uma alteração do tempo e amplitude dos pulsos de libertação, mas que não parecem afetar a síntese do hormônio. Na exposição simultânea ao GHRH e à somatostatina, prevalece a ação da última, sendo inibida a libertação do hormônio de crescimento. Entre os respectivos neurônios produtores, existem junções com grande atraso sináptico, que justificam uma relativa latência entre o pico de GHRH e o de somatostatina, que, por sua vez, inibe o primeiro. Por outro lado, como inibe a secreção e não a produção do GH, permite que o “pool” na célula somatopausa aumente. E, assim, quando a atividade dos núcleos periventriculares produtores de somatostatina se extingue por “feedback” negativo da somatotrofina e por falta de ativação dos núcleos produtores de GHRH no arqueado, verificam-se pulsos de GH de maior amplitude na sequência dos pulsos de GHRH.

A grelina, produzida sobretudo no estômago (células oxínticas do fundo gástrico), em situações de fome, incrementa, também, a secreção de GH.

Os receptores da somatostatina têm uma distribuição muito diversificada, apresentando uma grande variedade de ações biológicas, que inclui a inibição da secreção de TSH e da prolactina pelos tirotrofos e lactotrofos, a inibição da secreção da glicagina e insulina pelo pâncreas endócrino e a inibição da maioria das secreções gastrointestinais e do crescimento de células tumorais de imunomodulação e angiogênese. Sendo assim, é fácil presumir as amplas potencialidades terapêuticas dos análogos da somatostatina.

As células glandulares adeno-hipofisárias distribuem-se de uma forma específica, com interações parácrinas, através de funções tipo “gap” que permitem a passagem de íons e moléculas de reduzida dimensão, o que permite explicar a pulsatilidade das secreções e as interrelações excitatórias ou

inibitórias de vários grupos de células do lobo anterior da hipófise. Pensa-se que um produto dos gonadotrofos (produtores de LH e FSH) poderá estimular os mamotrofos (produtores de prolactina). É possível que estas células, em situações patológicas, expressem receptores para fatores hipotalâmicos, que, normalmente, não são sensíveis, como a dopamina, no caso das células somatotropinas.

A secreção tônica basal da adeno-hipófise é praticamente nula, a secreção é episódica, despertada pelos pulsos secretores de hormônios hipotalâmicos. Os surtos secretores duram 15 minutos, ou menos, mas os picos plasmáticos duram mais, podendo prolongar-se por mais de duas horas, já que a remoção plasmática das trofinas hipofisárias é relativamente lenta. Esta atividade pulsátil é fundamental para que os receptores respectivos estejam em funcionamento.

### **Hormônios da hipófise anterior**

A somatotrofina, ou hormônio do crescimento, e a prolactina, pertencem à família dos hormônios somatotróficos. O TSH, o LH e o FSH pertencem à família dos hormônios glicoproteicos. São todos heterodiméricos, com duas subunidades diferentes ( $\alpha$  e  $\beta$ ), em associação não covalente, esta união é necessária para uma ligação e ativação ótima do receptor. A subunidade  $\beta$  confere a especificidade da ligação. Ambas as cadeias são fortemente glicosiladas. Esta ligação permite seu enrolamento e o transporte transmembranar. Os ácidos siálicos glicosilantes prolongam a semivida do hormônio na corrente sanguínea, mas os hormônios não glicosilados apresentam as mesmas capacidades de ligação e fixação aos receptores e de formação de heterodímeros. Cada um desses hormônios é segregado como uma mistura heterogênea de formas glicosiladas, diferindo as isoformas na bioatividade e reatividade em imunossaios.

O ACTH, dois tipos de MSH e as lipotrofinas constituem uma família de hormônios derivados da pré-ópio-melanocortina. O MSH e as lipotrofinas não parecem ter qualquer relevância biológica no ser humano.

Outros dois hormônios, de produção placentária, também devem ser equacionados neste contexto, dada a afinidade

com os anteriores: o lactogênio placentário pertence à família dos hormônios somatotróficos, enquanto a  $\beta$ -gonadotrofina coriônica (CG) pertence à família dos hormônios glicoproteicos.

## Hormônios tireotróficos (TRH)

Os tirotrofos, produtores de TSH, ocupam 3 a 5% da hipófise anterior. O TSH é uma glicoproteína que regula o crescimento e o metabolismo da glândula tiroide e a secreção dos respectivos hormônios.

O TRH estimula a transcrição das duas cadeias,  $\alpha$  e  $\beta$ , do TSH, e os hormônios tiroidianos suprimem essa transcrição. Estes dois fatores reguladores alteram, concomitantemente, a glicosilação do TSH, aumentando e diminuindo, respectivamente, a atividade biológica desse hormônio. A ação destes dois fatores mantém os níveis de TSH em valores mais ou menos constantes, o que se correlaciona com níveis mais ou menos constantes de  $T_3$  e  $T_4$  (tri-iodotironina e tiroxina), com oscilações lentas, de horas ou dias.

Após infusão endovenosa de TRH, os níveis de TSH sobem até 10 vezes em relação ao seu normal, voltando aos níveis basais em cerca de 60 minutos. A repetição das infusões diminui a resposta porque a glândula-alvo produz  $T_3$  e  $T_4$ , que regulam a secreção de TSH por feedback negativo. Variações de 10 a 30% nos valores dos hormônios tiroidianos modulam de forma significativa a secreção de TSH. A depressão da resposta ao TRH deve-se, igualmente, a uma "down-regulation" do seu receptor.

A ação supressora do TSH, exercida pelos hormônios tiroidianos, depende da ação de  $T_3$ , e é mais intensa quando esta é gerada no interior da célula, a partir de  $T_4$ . A ação supressora é sustentada (vários dias), mas pode ser evitada anulando-se a síntese proteica, o que sugere a indução da síntese de uma proteína supressora da ação de TSH. Contudo, para além desta secreção, a inibição da síntese proteica também reduz os níveis dos receptores de TRH e TSH.

Há, pelo menos, dois contextos em que está descrita a modulação fisiológica do TSH: no jejum e na exposição ao frio. No jejum, a resposta ao TRH e sua libertação estão reduzidas, por

isso, há uma redução dos níveis de TSH e hormônios tireoidianos, o que parece ser adaptativo. Nos animais, está descrita uma maior secreção de TSH como resposta ao frio, mas nos seres humanos este achado é ocasional. Esta resposta também é adaptativa. O TSH é segregado de forma mais ou menos pulsátil, sofre uma variação circadiana de secreção, com um pico noturno.

A somatostatina e a dopamina (agindo como neurotransmissor) exercem uma ação inibitória crônica na secreção de TSH. Os hormônios tireoidianos podem aumentar a produção daqueles, contribuindo, também, para o feedback negativo.

O cortisol diminui as secreções de TRH e TSH, e o hormônio de crescimento tem a mesma ação, mas apenas sobre o TSH. A depuração metabólica do TSH relaciona-se, inversamente, com seu grau de glicosilação.

A única ação com relevância fisiológica do TSH é exercida na glândula tireoide, estimulando todos os aspectos da sua função (captação de iodo, ulterior peroxidação e síntese e liberação hormonal). Atua por fixação em um receptor e por elevação do AMPc.

## **Hormônios adrenocorticotróficos (ACTH)**

O ACTH é um polipeptídeo de cadeia linear, regula o crescimento e a secreção do córtex suprarrenal, sendo o cortisol o principal hormônio periférico regulado. Os corticotrofos correspondem a 20% da adeno-hipófise.

### **Síntese do ACTH:**

Um gene único é transcrito num extenso RNAm de uma proteína, a pré-pró-ópio-melanocortina. O processamento subsequente gera o ACTH, as  $\beta$  e  $\gamma$ -lipotrofinas, a  $\beta$ -endorfina e um peptídeo N-terminal. Alguns desses produtos têm atividade estimulante de melanócitos (MSH - hormônio estimulante de melanócitos). Em algumas espécies animais, existem cli-vagens, até que se formem MSH, no ser humano, isso poderá acontecer em locais de produção de ACTH extra-hipofisários.

## Secreção do ACTH:

Esta regulação é a mais complexa entre os hormônios pituitários. A secreção de ACTH apresenta:

- Ritmicidade circadiana.
- Surtos secretores cíclicos.
- Controle por feedback.
- Resposta a estímulos diversos (estresse emocional, metabolismo e interleucinas).

O hormônio liberador de corticotrofina (CRH) hipotalâmico é o mediador mais importante, estimula, através de uma via que envolve o AMPc como segundo mensageiro, a liberação de ACTH e seus coprodutos.

A vasopressina (HAD) também tem atividade libertadora do ACTH, e aumenta o efeito primário do CRH em muitas situações fisiológicas, como as situações de estresse. De fato, o gene do pré-pró-CRH é homólogo ao do pré-pró-HAD e pré-pró-ópio-melanocortina.

Há uma marcada variação circadiana, com um pico de 2 a 4 horas antes do despertar e subsequente diminuição até a hora de deitar (corresponde às variações do cortisol), que pode ser desviada quando se alteram os ciclos de sono-despertar, ao longo de vários dias. O padrão de secreção diurna passa por pulsos de liberação de ACTH sobrepostos a uma secreção tônica quase nula. Os pulsos de secreção duram até 20 minutos e surgem com uma frequência de até três por hora. Os déficits crônicos de cortisol elevam os valores de ACTH no plasma, mas os pulsos e variação circadiana mantêm-se, o que sugere uma relativa independência em relação aos mecanismos de feedback. Os pulsos e o circadianismo parecem ser fenômenos intrínsecos.

A variação nos níveis plasmáticos parece depender não de uma alteração na frequência dos ciclos, mas na intensidade deles. Os picos de cortisol ocorrem dez minutos após os do ACTH. Os homens têm uma maior frequência e magnitude dos picos secretores.

O cortisol suprime a secreção de ACTH a nível da adeno-hipófise, bloqueando a ação estimulante do CRH e inibindo

a transcrição do gene da pré-pró-ópio-melanocortina, e diminui a liberação de CRH no hipotálamo, quer diretamente, quer indiretamente (através de impulsos neurais oriundos do hipocampo).

Outro ponto importante é que o próprio ACTH pode inibir a liberação de CRH a nível hipotalâmico e, assim, modular sua própria secreção (feedback curto).

A secreção de ACTH é alterada de forma marcada na resposta a estímulos estressores, sendo esta resposta essencial à sobrevivência. O ACTH e o cortisol são estimulados na hipoglicemia induzida pela insulina, nas cirurgias e situações de patologia psiquiátrica (associam-se à depressão e ao estresse). Essa estimulação sobrepõe-se ao efeito supressor exercido por doses máximas de cortisol. O estresse consegue suprimir a variação circadiana do ACTH, mas não a pulsatilidade da secreção. As vias pelas quais cada estímulo estressor desencadeia uma resposta a nível de CRH e ACTH são diferentes.

A sensibilidade hipotalâmica aos níveis de glicose pode ser ampliada por noradrenalina e serotonina (oriundas de várias aferências). Há múltiplos moduladores químicos destas respostas, por exemplo, acetilcolina e GABA.

Em um sentido simples, estresse é qualquer situação que ameaça a vida, evocando uma resposta, que passa por:

- Estimulação de CRH e ACTH.
- Ativação do sistema nervoso simpático.

Estas respostas têm ações reforçadoras mútuas. De fato, o CRH e a noradrenalina reforçam a liberação sináptica uma da outra.

O CRH, de forma independente do ACTH, acentua a vigilância, a atividade motora, a sensibilidade a estímulos auditivos e reduz a secreção de hormônio de crescimento, a atividade sexual e a secreção de gonadotrofinas.

### **Ações do ACTH:**

Estimula o crescimento das zonas de córtex suprarrenal que segregam cortisol e restantes de hormônios esteroides. A ação é hipertrófica e não hiperplásica, na ausência de ACTH há atrofia do córtex suprarrenal.

O ACTH atua ligando-se a um receptor membranar e aumentando os níveis de AMPc, estimula vários passos na síntese dos adrenocorticoides. Como sua síntese é um processo rápido e contínuo, o ACTH provoca aumentos rápidos na produção de corticoides. Ele poderá ter outras ações ao nível do organismo, estimulando, por exemplo, a lipólise, o que apenas está descrito em animais. Também já se identificaram outras formas de expressão do gene e de seu receptor, estando descritas funções parácrinas e de neuromodulação. Talvez o exemplo melhor descrito seja a expressão de receptores de ACTH e a secreção de ACTH por parte dos linfócitos, que têm, igualmente, uma ação estimulante da produção de ACTH.

A hipersecreção de ACTH está associada à hiperpigmentação, o que se deverá, provavelmente, à atividade MSH de peptídeos derivados da pré-pró-ópio-melanocortina.

O ACTH circula livre no plasma, tendo uma semivida plasmática curta, de apenas 15 minutos.

### **Secreções e ações de outros peptídeos derivados da pré-pró-ópio-melanocortina:**

Existem vários peptídeos segregados em paralelo com o ACTH:

- As lipotrofinas exercem atividade lipolítica, cuja relevância fisiológica ainda não está bem estabelecida.
- A  $\beta$ -endorfina inibe a secreção de ACTH e de gonadotrofinas, estimulando a secreção de prolactina, insulina e glicagina.
- O peptídeo N-terminal poderá promover o crescimento suprarrenal e conterá sequências que estimulam, especificamente, a secreção de esteroides androgênicos (androgen secreting hormone).

### **Hormônios gonadotróficos**

As glicoproteínas LH (hormônio luteotrófico) e FSH (hormônio foliculotrófico) regulam o desenvolvimento, o crescimento, a maturação pubertária, os processos reprodutivos e a secreção de esteroides sexuais nas gônadas. São segregadas pelos gonadotrofos, que correspondem a 10-15% das células glandulares da adeno-hipófise. Têm estruturas semelhantes, sendo

as porções glicídicas das moléculas protetoras contra a degradação e remoção da circulação.

As glicoproteínas são bastante semelhantes ao TSH em síntese e composição. Os passos de glicosilação são sequenciais e os hormônios libertados podem ser bastante diversificados, em função da variabilidade na glicosilação. Em conjunto com a gonadotrofina coriônica (CG), constituem-se os hormônios gonadotróficos. As cadeias b do LH e da CG são praticamente idênticas, o receptor é comum (receptor LH/CG), podendo reconhecer tanto a LH hipofisária como a CG. A cadeia b da gonadotrofina coriônica contém um terminal carboxilo altamente glicosilado, o que torna sua semivida plasmática superior, comparando com outros hormônios glicoproteicos. A gonadotrofina coriônica é produzida muito precocemente na gestação. Mesmo antes da implantação, as células trofoblásticas do blastocisto começam a produzi-la, surgindo no sangue e na urina materna, de 8 a 10 dias após a fecundação. A detecção imunológica da cadeia b da gonadotrofina coriônica (b-CG) na urina está na base dos kits comerciais de detecção da gravidez, e a detecção plasmática confirma laboratorialmente.

### **Secreção de LH e FSH:**

A regulação da secreção é extremamente complexa. A secreção é, intrinsecamente, pulsátil, periódica, cíclica e varia com a fase da vida. Há diferenças consideráveis entre os dois sexos. No feto, a secreção de LH e FSH torna-se significativa entre o 2º e o 5º mês de gestação, mas a produção de esteroides gonadais reduz a produção das gonadotrofinas, fazendo com que, ao nascer, os níveis de gonadotrofinas sejam praticamente indetectáveis. Após o nascimento, há redução dos valores de esteroides gonadais, pois é cessada a produção placentária e, então, os níveis de gonadotrofinas voltam a elevar-se, persistindo elevados por alguns meses, até que diminuem e se mantêm em supressão até a puberdade. Na puberdade, inicia-se a produção de GnRH e restabelece-se a secreção de LH e FSH.

O fator estimulante primário da libertação, de ambos os hormônios, é o GnRH, ou LHRH, um fator hipotalâmico (hormônio de libertação de gonadotrofinas). É um decapeptídeo, processado a partir de uma molécula muito maior, que surge,

sobretudo, no núcleo arqueado e na área pré-óptica hipotalâmica.

Os neurônios hipotalâmicos que contêm GnRH sofrem regulação dopaminérgica, serotoninérgica, noradrenérgica e endorfinérgica. Há uma grande proximidade de neurônios dopaminérgicos. A dopamina inibe a secreção de LH diretamente e indiretamente, por inibição da libertação de GnRH. A influência noradrenérgica é estimulatória. As aferências retinianas ao hipotálamo são responsáveis pela influência dos ciclos de luminosidade, nos outros animais, a melatonina da glândula pineal está envolvida nesta regulação, inibindo a secreção de gonadotrofinas. No mundo animal, são também bem conhecidos os efeitos das feromonas e das aferências olfativas ao hipotálamo. A secreção do GnRH é controlada pelo gerador de pulsos do GnRH, ou oscilador do GnRH. A secreção do GnRH está ativa no feto e na fase inicial da infância, sendo, depois, suprimida, à puberdade. Nessa fase, sua produção aumenta significativamente, mantendo-se estável durante a vida sexual ativa, para sofrer novo aumento na pré-menopausa e menopausa.

A função menstrual e a espermatogênese são comprometidas de forma significativa nos períodos prolongados de estresse físico ou psicológico, provavelmente pela ação inibitória da libertação de GnRH exercida pelos níveis aumentados de CRH, por intermédio do maior tono endorfinérgico que se associam. O mesmo pode acontecer nas perdas significativas e abruptas de peso corporal.

Após ligação do GnRH a um receptor na membrana do gonadotrofo, através de proteínas G, o  $\text{Ca}^{2+}$  e os produtos derivados do fosfatidilinositol-bifosfato membranar são os principais sistemas de segundos mensageiros envolvidos. Na presença de  $\text{Ca}^{2+}$  e DAG, tanto a calmodulina como a quinase C das proteínas são ativadas, o que estimula a síntese e o processamento de LH e FSH. O GnRH estimula a exocitose de reservas de gonadotrofinas, aumenta, mais tarde, a transcrição dos genes do LH e FSH e altera a atividade por modificação da composição das suas porções glicídicas.

A infusão de GnRH produz uma resposta bifásica do LH, com um pico inicial aos 30 minutos e um aumento, secundário, aos 90 minutos, perpetuado por várias horas. No FSH, a resposta apresenta um pico único.

O LH é segregado em pulsos, com 15 minutos de aumento dos valores segregados e uma queda subsequente, os pulsos surgem com uma frequência de uma a sete horas, dependendo da fase do ciclo menstrual. Normalmente, os pulsos produzem variações de 100% na concentração plasmática, mas que podem ser muito superiores na altura da ovulação. A semivida plasmática é de cerca de uma hora.

A pulsatilidade na secreção de LH depende e está relacionada com a pulsatilidade da secreção de GnRH, só se manifesta com a aproximação da puberdade. O que separa, fundamentalmente, a mulher do homem, é a variação cíclica, lunar, mas há outros fatores que influenciam: os pulsos, nos homens, são mais próximos e têm um intervalo mais ou menos constante, de uma a três horas.

O FSH apresenta, também, secreção pulsátil, sincronizada com a de LH, na fase pré-ovulatória, mas com uma amplitude menor. Como a razão plasmática FSH/LH pode variar consideravelmente, supõe-se que possa haver um fator específico de libertação de FSH, mas esta variação pode dever-se apenas à frequência e amplitude dos pulsos do GnRH (as baixas frequências associam-se a elevações na razão FSH/LH) ou ao feedback hormonal complexo das glândulas-alvos.

O uso de agonistas semelhantes ao GnRH em infusão contínua, suprime a secreção de LH e FSH por down-regulation dos receptores de GnRH. A pulsatilidade de GnRH é fundamental para a secreção pulsátil das gonadotrofinas.

Nos homens, as libertações de LH e FSH são concordantes, sendo a magnitude dos pulsos de LH maior. Nas mulheres, os níveis relativos de LH e FSH variam de acordo com a fase do ciclo menstrual, embora o LH seja segregado sempre em maior quantidade. O aspecto mais característico nas mulheres é o surto pré-ovulatório, em que os níveis hormonais aumentam bruscamente, em um ou dois dias, atingindo um pico, depois, diminuem rapidamente. Na mulher, após a menopausa, como não há inibição da secreção pelos produtos dos órgãos-alvos, a secreção das gonadotrofinas sofre elevações consideráveis, sendo a elevação de FSH muito superior à do LH.

### **Feedback pelos hormônios dos órgãos-alvos:**

Os sistemas de regulação são bastante complexos. Os go-

AMOSTRA PARA APROVAÇÃO

nadotrofos sintetizam e segregam tanto o LH como o FSH, mas estes processos são regulados de forma distinta para cada um dos hormônios. Os gonadotrofos sintetizam cadeias  $\alpha$  em excesso, às quais vão se associar às  $\beta$  de cada uma das gonadotrofinas, ocorrendo, depois, glicosilação e armazenamento. Inicialmente, está envolvido um feedback negativo clássico. A ausência de gônadas eleva os valores de gonadotrofinas, particularmente de FSH.

A testosterona, a progesterona e o estradiol inibem a liberação de LH e FSH, mas sobretudo do LH. São afetadas a amplitude e as frequências dos pulsos. Para além da inibição da secreção de LH e FSH, em algumas circunstâncias, o estradiol também consegue diminuir sua síntese, por redução dos níveis de RNAm. Parte das ações poderão depender de uma redução no número de receptores de GnRH e da ação hipotalâmica dos esteroides sexuais, sendo a testosterona ou o estradiol atuando no hipotálamo, reduzindo a produção de GnRH.

Contudo, há produtos adicionais das gônadas, como a inibina, uma glicoproteína que inibe especificamente a secreção e a síntese do FSH, tendo ações reduzidas na secreção de LH, e a ativina, que tem semelhanças estruturais com a inibina e estimula a síntese e liberação de FSH. A folistatina inibe a ativina. Além disso, também existem circunstâncias em que se verifica um feedback positivo do estradiol. Quando o estradiol é administrado nas doses certas e no período adequado, a resposta do LH ao GnRH é acentuada e é aumentada a secreção de GnRH, sendo o efeito ampliado. Isso faz com que a secreção e a sensibilidade ao GnRH (provavelmente, por aumento do número de receptores) estejam aumentadas e que se aumente o LH. Nessas condições, uma vez estabelecido o mecanismo de feedback positivo, um aumento adicional do estradiol reforça a resposta. É o que acontece antes do surto pré-ovulatório de LH e FSH. Dado que os neurônios produtores de GnRH não têm receptores dos estrogênios ( $ER-\alpha$  e  $ER-\beta$ ), há três vias possíveis que explicam esse “feed-forward” e o pico pré-ovulatório de GnRH, que corresponde, também, a um pico de FSH e outro de LH, cerca de seis vezes superior:

- Atuação dos estrogênios em receptores membranares.
- Atuação em células da glia que criam microambientes propícios à ativação elétrica dos neurônios produtores de GnRH.

- Atuação transsináptica.

Os neurônios intercalares serão, nestas circunstâncias, excitatórios, produtores de ácido glutâmico, adrenalina ou de neuropeptídeo Y, contudo, quando os estrogênios ou outros hormônios sexuais inibem a produção/secreção de GnRH, são habitualmente endorfinérgicos.

O pulso de GnRH, induzido pelos estrogênios, tem como intermediários, entre outros, neurônios produtores de neuropeptídeo Y.

A progesterona, outro esteroide ovárico, também modula a libertação do LH. A administração aguda provoca um aumento dos níveis plasmáticos de LH, com uma latência de 24 a 48 horas, pode acentuar o feedback positivo da responsabilidade do estradiol, mas encurta a duração do pico do LH. Contudo, a administração contínua, prolongada, inibe a secreção de gonadotrofinas.

Níveis elevados da prolactina, produzidos pelos mamotrofos da adeno-hipófise, também inibem a secreção de GnRH e, assim, de LH e FSH, podendo levar à amenorreia com galactorreia.

O LH, pode, numa ansa de feedback negativo curta, inibir a secreção de GnRH, após ter passado, por fluxo retrógrado, ao longo das veias portais hipofisárias ou através dos tanicitos.

O LH e o FSH circulam livres no plasma, sendo suas semividas de 1 a 3 horas. Em oposição ao que acontece com os demais hormônios peptídicos, 10% do LH e FSH são excretados sem metabolização, na urina.

### **Ações das gonadotrofinas:**

As ações de LH e CG são mediadas pelo receptor LH/CG, as de FSH por receptores do FSH. Ambos são receptores com sete passagens transmembranares e com associação às proteínas G.

Após fixação ao receptor, é ativada a proteína G estimulatória e a ciclase do adenilato, elevando-se os níveis de AMPc e a atividade das quinases dependentes do AMPc. Para níveis muito superiores de ativação dos receptores, também é estimulada a atividade da fosfolípase C, aumentando os níveis

de  $\text{Ca}^{2+}$  e da atividade da quinase C das proteínas, mas este processo não estará, provavelmente, ativado em condições fisiológicas.

Os papéis fundamentais das gonadotrofinas são a promoção da gametogênese e da síntese de esteroides gonadais. Os receptores de LH/CG surgem nas células da teca, nas intersticiais, nas lúteas e nas células amadurecidas da granulosa folicular. Os receptores de FSH só surgem nas células da granulosa, sendo numa fase amadurecida ou numa fase mais precoce. Nos testículos, os receptores de LH surgem apenas nas células de Leydig e os de FSH nas de Sertoli.

Nos testículos, o LH estimula a síntese de androgênios, sobretudo de testosterona, pelas células de Leydig. O FSH é essencial à espermatogênese, as células de Sertoli, que o estimula, envolvem o lúmen dos tubos seminíferos, produzindo múltiplas proteínas e nutrientes necessários à espermatogênese e produzindo a proteína de ligação aos androgênios, seja para a circulação ou para o lúmen dos tubos seminíferos, gerando-se elevadas concentrações locais de androgênios.

Nos ovários, as ações são mais complexas, e há uma grande interdependência entre o LH e o FSH. O efeito global do FSH é estimular a síntese de estrogênios e promover o crescimento dos folículos, enquanto o do LH é intervir na ovulação e estimular a síntese de progesterona. Na fase folicular, o FSH estimula a síntese de estrogênios nas células da granulosa, por conversão de androgênios sintetizados, de novo, nas células da teca, estimuladas pelo LH. A diferenciação das células da granulosa, promovida por FSH e estrogênios, inclui a expressão de receptores de LH/CG, o que permite que essas células respondam ao pico pré-ovulatório de LH, que induz a ruptura do folículo e, concomitantemente, a ovulação. Na fase lútea do ciclo, o LH estimula a produção de progesterona e estrogênios a partir do corpo lúteo. A progesterona, assim produzida, prepara o útero para a implantação. Se houver fecundação, o blastocisto produz CG, que mantém o corpo lúteo, caso contrário, este acaba se degenerando.

## **Somatotrofina (Hormônio de Crescimento - GH)**

A somatotrofina (GH) é um hormônio hipofisário que partilha com a prolactina (PRL) muitas características estruturais

e funcionais, sendo reconhecida como membro de uma família de proteínas com uma ancestralidade comum. Além da sua origem hipofisária, podem ser produzidas numa grande variedade de tecidos extra-hipofisários. Em termos evolutivos, outros membros da mesma família têm sido descritos, como lactogênio placentário (PLs) e proteínas com ele relacionadas, como a somactina da hipófise dos peixes etc.

Citoquinas, como as interleucinas e a eritropoetina, são parentes mais afastados de uma superfamília GH/citoquina, que, no decorrer da evolução, resultaram da duplicação e evolução divergente de um mesmo gene. São específicas da espécie e, no homem, apresentam, respectivamente, 190 a 200 aminoácidos com 2 ou 3 ligações dissulfeto, apresentando, em ambos os casos, variantes que correspondem a efeitos biológicos diferentes.

Considerações sobre a evolução filogenética e as propriedades biológicas sugerem evoluções diferentes dos genes aparentados com os do GH, mas que conservam o local expresso (hipófise) e as principais funções biológicas (crescimento, desenvolvimento corporal pós-natal e efeitos metabólicos a todos os níveis).

Os receptores da superfamília das citoquinas também sofreram duplicações dos genes e evolução divergente em conformidade com a superfamília dos ligandos. Os receptores GHR e PRLR são heterogêneos, de acordo com os transcritos do RNAm, e dependem das suas influências endócrinas, de acordo com o estado fisiológico. As células somatotrópicas do lobo anterior da hipófise são o local de produção da somatotrofina, constituindo 40 a 50% das células desta glândula.

### **Síntese e liberação:**

O gene deste hormônio pertence a uma família que também inclui a prolactina, o lactogênio placentário humano e uma variante do hormônio de crescimento, que é produzida apenas na placenta. Esses hormônios têm grandes semelhanças estruturais. Há um fator de transcrição expresso constitucionalmente que se liga à região promotora e é essencial à expressão seletiva do hormônio de crescimento nos somatotrofos. A somatotrofina sintetizada e segregada corresponde a uma mistura heterogênea de peptídeos, formando uma ca-

deia polipeptídica única. Cinco a 10% do hormônio circulante resultam de um splicing alternativo do RNAm, correspondendo a uma molécula mais curta, que mantém a atividade biológica.

O GHRH é um fator estimulante da libertação hipotalâmica, que aumenta a síntese de somatotrofina, induzindo a transcrição do gene. Os hormônios tireoidianos e o cortisol, atuando em sinergia, têm um efeito semelhante. Também, as prostaglandinas estimulam fortemente a secreção de somatotrofina.

Aos secretagogos de GH poderemos acrescentar a grelina, um hormônio peptídico, produzido especialmente nas células oxínticas do fundo gástrico em períodos de jejum. Além de atuar a nível gástrico, aumentando a motilidade e secreções, atua também nos núcleos orexigênicos e hipotalâmicos, ativando-os. Tem, assim, o papel de criar condições que levam ao início da refeição. Para tal, é necessário passar pelos órgãos circunventriculares da barreira hematoencefálica, nomeadamente, a eminência média e o órgão vascular da lâmina terminal. Essa parte significativa é produzida no hipotálamo, onde foi clonada. A partir da eminência média, atinge as células somatotropas da hipófise, contribuindo para a secreção de GH.

A secreção de GH é pulsátil, estando seu ritmo secretório na dependência de um núcleo de neurônios produtores do peptídeo libertador de GH (GHRH), situado no arqueado, e da rede neural, produtora de somatostatina (SS), situada no núcleo periventricular. Ambos têm uma atividade oscilante e estão interdependentes através de circuitos neuronais.

O núcleo produtor de GHRH, quando entra em atividade, liberta este neuropeptídeo, que vai ativar a síntese e a secreção de GH nos somatotropos. Ao mesmo tempo, através de uma ansa neuronal longa, com atraso sináptico, vai ativar, após um certo período de latência, o núcleo SS, que, por sua vez, inicia uma atividade oscilante que lhe permite fazer uma retroinibição neuronal do núcleo produtor de GHRH, que fica silenciado, e ao mesmo tempo liberta SS para o sistema porta-hipofisário e inibe a secreção, mas não a síntese de GH pelos somatotropos que, assim, aumentam o GH em depósito.

A perda de atividade do núcleo produtor de GHRH deixa de alimentar a atividade do núcleo SS, que, assim, entra em quies-

cência, iniciando-se um novo ciclo de produção de GHRH, que determina um pulso de GH, que, por retrocontrole lento, excita o núcleo periventricular, produtor de SS, e inibe o núcleo produtor de GHRH, dando lugar ao declínio do pulso LH.

### **Secreção:**

Os níveis de produção de hormônio de crescimento sobem nos dois primeiros anos de vida, estabilizam na infância, voltam a subir, atingindo um máximo, na puberdade, diminuindo, depois, para os valores do adulto, que são menores que os das crianças. Com a senescência, a produção de somatotrofina vai diminuindo, diminuindo a capacidade de resposta ao GHRH e a outros fatores de estimulação. Esta alteração hormonal acompanha a perda de massa muscular, a redução da produção calórica e o aumento relativo de tecido adiposo.

Quedas abruptas nos níveis plasmáticos de qualquer dos substratos metabólicos energéticos resultam em elevações nos níveis de somatotrofina. Esta resposta pode constatar-se após infusão de insulina, com elevações para níveis até dez vezes superiores, acontecendo o oposto, reduções para 50% do valor basal, após refeições ricas em glicídios. Pensa-se que o último efeito, supressor da somatotrofina, se deve a aumentos de somatostatina desencadeados pelas concentrações superiores de substratos energéticos.

Entre os aminoácidos, é a arginina o principal estimulante da somatotrofina após as refeições. Períodos de jejum e de déficit proteico, provavelmente porque inibem a ação de sistemas de feedback negativo, também podem ter ação estimulatória.

O exercício e várias situações de estresse, incluindo anestesia, febre, cirurgia, traumatismos, hipoglicemia etc., provocam aumentos rápidos na secreção de somatotrofina. Há uma periodicidade intrínseca na secreção de somatotrofina, com intervalos de duas horas entre pulsos, e um pulso noturno mais amplo, uma hora após o início do sono profundo.

Vários neuromediadores atuam no hipotálamo, estimulando a libertação de GHRH, é o caso de dopamina, noradrenalina, acetilcolina e serotonina. A resposta libertadora de somatotrofina é facilitada por receptores  $\alpha$ -adrenérgicos nos neurônios produtores de GHRH e inibida pelos  $\beta$ -adrenérgicos. A

ação adrenérgica parece ser mais importante na resposta ao estresse, exercício, hipoglicemia e arginina. Outras situações, como o pico noturno associado ao sono e, novamente, à hipoglicemia, são mais dependentes da ação serotoninérgica, oriunda do tronco cerebral. As vias colinérgicas aumentam a liberação de somatotrofina por inibição da liberação de somatostatina.

Os estrogênios reforçam a secreção de somatotrofina, por isso, as mulheres têm maior resposta secretora, sobretudo, perto da ovulação.

A regulação da produção de somatotrofina é complexa. A somatotrofina inibe sua própria secreção, provavelmente por um mecanismo de feedback de ansa curta, já que a somatotrofina estimula a síntese e liberação de somatostatina. Outro mecanismo de feedback negativo, mais complexo, também protagonizado pela somatotrofina, é o que passa pela indução da produção de somatomedinas (como os fatores de crescimento semelhantes à insulina – IGFs) nos tecidos periféricos, que vão, depois, atuar a nível hipofisário, reduzindo a resposta ao GHRH. A presença de ácidos graxos livres, de IGF-1 e do próprio hormônio de crescimento, inibe a secreção do último.

Outro mecanismo de regulação é a ação estimulante da liberação de somatostatina por parte do GHRH a nível hipotalâmico. O cortisol tem uma ação bifásica, aumentando a expressão gênica de somatotrofina, nas concentrações usuais, e diminuindo-a nas mais altas.

A insulina diminui a expressão gênica da somatotrofina, este mecanismo pode estar na base da redução da resposta libertadora de somatotrofina em alguns indivíduos obesos.

No final da gravidez, há uma redução na produção de somatotrofina, provavelmente por ação de hormônios produzidos na placenta.

A semivida plasmática do hormônio de crescimento é de cerca de 20 minutos, uma fração reduzida do hormônio de crescimento corresponde a formas gigantes de atividade biológica indeterminada. Ao contrário do que é regra para outros hormônios hipofisários, circula ligado a uma proteína plasmática semelhante ao receptor membranar. Nos seres humanos, o domínio extracelular do receptor pode ser clivado por pro-

teases, gerando proteínas circulantes que fixam os hormônios, a repercussão fisiológica deste mecanismo é desconhecida.

Uma fração mínima é excretada, sem qualquer transformação, na urina.

### **Ações:**

Tem uma forte ação anabolizante, sendo fulcral para o crescimento do ser humano. Altera profundamente o metabolismo do aminoácido e de proteína, desviando-o no sentido da síntese proteica e facilitando a captação celular de aminoácidos.

A ação mais específica é a estimulação do crescimento linear, atuando na cartilagem epifisária e nas placas de conjugação dos ossos longos. Forma-se por ativação de todos os aspectos do metabolismo dos condrócitos, aumentando sua síntese de RNA, proteínas e ADN e a sua divisão. Numa fase inicial, é ativada a reabsorção osteoclástica, subindo os níveis de  $Ca^{2+}$  no plasma e urina, contudo, subseqüentemente, elevam-se os níveis de osteocalcina, acompanhando o aumento da massa óssea total.

Todos os órgãos e tecidos (vísceras, glândulas, músculo, pele e tecido conjuntivo) sofrem hipertrofia e hiperplasia como resposta à somatotrofina, o que, na maioria dos casos, se traduz em maior capacidade funcional.

Os efeitos no metabolismo glicídico e lipídico são variados:

- É importante para o funcionamento normal dos ilhéus pancreáticos. Na sua ausência, há redução do nível de insulina segregada, contudo, em excesso, diminui a captação de glicose pelos tecidos que respondem à insulina e aumenta a libertação hepática de glicose, o que corresponde a uma insulinoresistência, que acarreta um aumento de produção de insulina e dos seus níveis circulantes.
- Tem ação lipolítica, o que leva a um aumento do nível de ácidos graxos livres circulantes e a um aumento da produção de corpos cetônicos. Os níveis elevados de ácidos graxos circulantes reforçam a insulinoresistência e reduzem o quociente respiratório (consumo preferencial de gorduras em detrimento dos glicídios).

No global, o hormônio de crescimento é um hormônio diabético, suas ações desviam a fonte de combustível energético das células, sendo os efeitos potencializados pelos glicocorticoides e opostos aos da insulina e dos IGFs.

A somatotrofina provoca um aumento de fluido extracelular por estimulação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e supressão do peptídeo auricular natriurético. Atuando no rim, aumenta a reabsorção de fosfato e, a nível intestinal, a absorção de cálcio, provavelmente por favorecer a síntese de  $1,25 - (\text{OH})_2 - \text{D}_3$ .

### **Mecanismos de ação:**

Os receptores surgem em múltiplos tecidos, com algumas variações de estrutura, sobretudo na porção intracelular. A renovação dos receptores parece requerer a presença do próprio hormônio de crescimento, mas quando está presente em excesso, associa-se a uma down-regulation dos receptores. Os receptores são induzidos pela insulina e pelos estrogênios e são reprimidos pelo jejum. O receptor da somatotrofina tem grande semelhança com o da prolactina, com os de interleucinas etc.

O mecanismo de transdução do sinal ainda não está bem definido, mas não parece envolver nenhum dos segundos mensageiros conhecidos, poderá envolver dimerização dos receptores e ativação de enzimas intracelulares, com atividade de quinase de tirosina. Parecem ser necessárias doze horas para que se tornem manifestadas suas ações anabolizantes e promotoras do crescimento. Para a maioria dos seus efeitos, é necessária a produção de um conjunto de hormônios peptídicos intermediários, agrupáveis como família das somatomedinas, ou fatores de crescimento semelhantes à insulina. Se a somatotrofina tem, de fato, ação direta no metabolismo lipídico e glicídico, suas ações anabólicas e promotoras do crescimento são indiretas.

As somatomedinas estão estruturalmente relacionadas com a pró-insulina. As duas descritas são o IGF-1 (somatomedina C) e o IGF-2 (somatomedina A). São produzidas predominantemente no fígado, em resposta ao hormônio de crescimento e apenas na presença dele. Ao contrário da somatotrofina, que tem variações marcadas e rápidas no plasma, seus

níveis são relativamente estáveis, não sofrendo alterações com pequenos episódios de estresse, como a hipoglicemia. Circulam ligadas a vários tipos de proteínas transportadoras, cuja síntese hepática é modulada por vários hormônios. Provavelmente, a variação nestes tipos de proteínas condiciona a passagem para as células-alvos, a partir da circulação, em diferentes situações fisiológicas. O IGF-2 no plasma tem concentrações 3 ou 4 vezes superiores que o IGF-1, mas é este último o principal mediador das ações do hormônio de crescimento, sendo mais dependente da somatotrofina e atuando mais como fator de crescimento.

As ações promotoras do crescimento dependem, em larga medida, do IGF-1, o que se comprova, experimentalmente, verificando que, *in vitro*, evoca-se respostas típicas da somatotrofina em vários tecidos: cartilagem, músculo, tecido adiposo, fibroblastos e células tumorais. Com a exceção dos olhos e do cérebro, praticamente todos os órgãos sofrem hiperplasia. *In vivo*, está comprovada uma melhoria da função renal.

A maioria dos estudos aponta para uma maior importância da ação local das somatomedinas (autócrina e/ou parácrina), após estimulação da libertação induzida pela somatotrofina, em células-alvos, em detrimento da ação e importância das somatomedinas no plasma.

O receptor de IGF-1 é semelhante ao da insulina (forma dímeros e tem atividade de quinase da tirosina), também se liga à insulina e ao IGF-2, embora com menor afinidade, surge, virtualmente, em todos os tecidos. O receptor de IGF-2 é um monômero e é bastante diferente do anterior, não se liga à insulina, mas liga-se ao IGF-1, com menor afinidade.

As ligações cruzadas (inespecificidade nas ligações) são responsáveis por manifestações clínicas nas síndromes que cursam com concentrações elevadas de insulina ou somatomedinas. As somatomedinas também podem atuar nos receptores de insulina.

Os níveis plasmáticos de somatomedinas elevam-se 12 a 18 horas após uma administração de somatotrofina. Alguns fatores reduzem a produção de somatomedinas e podem sobrepor-se à ação estimulante da somatotrofina: o jejum, os déficits proteicos e de insulina reduzem a produção hepática

e os níveis plasmáticos de somatomedinas, apesar de se associarem a níveis elevados de somatotrofina. Os níveis elevados de estrogênios e cortisol também têm esta ação, apesar de aumentarem os níveis de somatotrofina, antagonizam sua ação produtora de somatomedinas.

Embora a somatotrofina, aparentemente, não seja necessária ao crescimento fetal (visto que fetos anencefálicos, ou com deficiência genética de hormônio de crescimento, têm um crescimento pré-natal normal), as somatomedinas, produzidas sob ação placentária, deverão ser (o crescimento do feto depende, sobretudo, da ação parácrina do IGF-2, induzido pelo lactogênio placentário). A somatotrofina passa a ser essencial ao crescimento a partir do 2º e 3º mês pós-natal.

Na puberdade, há uma maior secreção de GHRH, somatotrofina (GH) e uma elevação dos níveis plasmáticos de IGF-1, estes últimos, correlacionam-se bem com a evolução do crescimento pubertário.

### **Fatores de crescimento semelhantes à insulina:**

Os efeitos a longo prazo de GH no crescimento longitudinal do esqueleto, muscular e visceral, e na sua manutenção e reparação dos tecidos lesados, dependem da sua ação na expressão dos genes que exprimem o IGF-1 e o IGF-2. Tal ação verifica-se no fígado e em praticamente todos os tecidos.

As IGF-2, produzidas no fígado, vão exercer efeitos hormonais sistêmicos, nomeadamente efeitos de retrocontrole hipotálamo-hipofisários, aumentando a produção de SS e inibindo a de GHRH e GH num princípio homeostático.

No fígado, produzem-se também proteínas vectoras destes fatores de crescimento, as IGFBPs (1 a 5), das quais a mais importante é a IGFBP3. Ligam-se às IGFS, permitindo seu transporte no sangue, aumentando sua sobrevivência, mas reduzindo seus efeitos biológicos, como impedir a hipoglicemia provocada pelo IGF1, ativar os respectivos receptores e modular o crescimento dos tecidos na maturidade.

As IGFS podem ser produzidas em praticamente todos os tecidos, nomeadamente nas cartilagens de conjugação, músculos, vísceras e encéfalo, exercendo efeitos locais por paracrina ou autocrina.

O GH liga-se ao respectivo receptor, dimeriza e ativa a tirosina-quinase intracelular, a Jak2 que se autofosforila, em seguida, recruta cofatores do Stat5, que interatua com fatores de transcrição e promotores do gene do IGF-1.

Na ausência ou mutação dos receptores de GH, verifica-se déficit do crescimento pré e, sobretudo, pós-natal. É a síndrome de Laron, caracterizada por uma estatura de 42–47cm ao nascimento, com um máximo de 100–135cm na mulher e 110–142cm no homem e uma redução geral nas diferentes partes do corpo, circunferência craniana, cardiomiopatia, acromiopia e desenvolvimento deficiente do maxilar facial, mãos e pés.

Com efeito, há um paralelismo quase perfeito entre os níveis de IGF-1 e a velocidade de crescimento pós-natal, com um aumento significativo na puberdade, um platô na vida adulta, para baixar na maturidade e atingir níveis relativamente baixos na senescência.

Além da estreita correlação entre os níveis de IGF e o crescimento estatural e sua manutenção e renovação, há, também, relação estreita com massa muscular, força e agilidade, massa óssea, atividade cognitiva e sinaptogênese.

Para lá das suas funções específicas na locomoção, na postura e na execução das variadas tarefas, o músculo esquelético, que constitui 40 a 45% do peso corporal e é uma das estruturas de maior atividade metabólica, é um dos alvos preferenciais dos hormônios que regulam seu metabolismo na saúde e na doença.

As proteínas musculares estão em permanente mutação e remodelagem na juventude e no crescimento, na doença, na imobilização, na desnervação e no envelhecimento e em situações como sedentarismo e prática desportiva, fome e abundância pós-prandial. Em todas essas situações, o consumo energético de ácidos graxos e triglicérides intramiocelulares, glicose, aminoácidos e gluconeogênese são fortemente influenciados. As catecolaminas e o cortisol, como elementos promotores do catabolismo, e a testosterona, a insulina e o eixo GH/IGF têm uma importância decisiva no sentido de degradação ou do crescimento e renovação das proteínas musculares e das respectivas reservas energéticas.

A associação da testosterona e GH/IGF tem um papel fun-

damental na incorporação de aminoácidos, síntese e reconstituição das proteínas musculares, o que confere um importante papel terapêutico em situações de sarcopenia, como o envelhecimento e o HIV. Porque causam hipertrofia e melhoria da performance atlética, tem criado situações de abuso na comunidade atlética e como “antídoto” do envelhecimento.

A nível ósseo, o eixo GH/IGF-1 tem como ação mais importante a indução da proliferação dos condrócitos e respectivo crescimento longitudinal dos ossos longos e é um adjuvante da administração intermitente de PTH sobre os osteoblastos, aumentando os níveis de fosfatase alcalina, osteocalcina e colágeno e a posição da matriz e mineral ósseos por estimulação dos osteoblastos. É, assim, importante na aquisição de massa óssea, durante a juventude, e da sua manutenção na idade adulta e maturidade.

O eixo somatotrófico adjuvado por fatores de crescimento neural beneficiam a neurogênese, o crescimento dendrítico, a sinaptogênese e a regeneração neuronal e da produção de neurotransmissores, beneficiando as funções cognitivas, a aprendizagem, a memória, a atenção, a flexibilidade mental, a fluência verbal, ou seja, aquelas faculdades que declinam no envelhecimento, quando os níveis de IGF baixam.

## **Sistema hipotálamo neuro-hipofisário (HNS)**

O HNS consiste em um longo conjunto de neurônios magno-celulares (MCN) de 20–40 $\mu$ m de diâmetro, situado nos núcleos supraóptico e paraventricular. Os respectivos axônios passam pela parte interna da eminência média (ME) e terminam junto dos capilares fenestrados do lobo posterior da hipófise (neural).

Além destes neurônios que segregam vasopressina (VP), oxitocina (OT) e galanina, existem nos três núcleos, astrócitos e oligodendrócitos, vasos sanguíneos, interneurônios e terminações aferentes que fazem sinapse com MCN.

Enquanto no núcleo supraóptico (SON) existem apenas MCN, no paraventricular (PVN) existem, também, na porção mediana, elementos parvocelulares, caracterizados por possuírem corpos celulares menores (10–15 $\mu$ m de diâmetro) que exprimem neuroptídeos com ação hipofisotrópica, como o

CRH, o TRH e a somatostatina.

A produção da VP tem um papel essencial na osmorregulação e no equilíbrio hídrico.

As respectivas células produtoras do conjunto MCN são:

1. Diretamente sensíveis às variações da osmolaridade.
2. Sensíveis a mecanismos sensoriais, por via sináptica, em resposta a receptores do volume e pressão do sistema circulatório.
3. Sinais químicos e hormonais, como a angiotensina II, relaxina e peptídeos natriuréticos, através dos órgãos circunventriculares.

Os neurônios produtores de VP são sensíveis às variações do volume condicionado por canais sensíveis à distensão, provocada por cátions inativados. Submetida a um meio hipertônico, esses canais abrem e condicionam variações de potencial, excitabilidade e potenciais de ação na sequência da entrada de Na<sup>+</sup>. Assim, os canais funcionam como integradores da osmolaridade e da concentração extracelular do Na<sup>+</sup>. Por outro lado, nas desidratações crônicas, aumenta a densidade de SIC, baixando o limiar para a despolarização e aumento das correntes de Na<sup>+</sup> para o interior da célula. Ainda, hipertrofia-se o corpo celular de MCN em virtude do aumento das organelas intracelulares responsáveis por uma maior produção de VP, na sequência do aumento da transcrição do gene e do VPmRNA.

Os mecanismos sinápticos levam a aumentos do cAMP e secundariamente à ativação da via da PKA.

A queda brusca da tensão arterial leva à inibição dos barorreceptores, que enviam aferentes para o núcleo do trato solitário, tronco-cerebral e bulbo raquidiano. A supressão de seu efeito inibitório após uma hemorragia leva à ativação dos neurônios noradrenérgicos A1, que se projetam nos MCN via receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos, aumentando a produção e secreção da VP.

O estresse, a interleucina 1 e a nicotina aumentam a produção de VP, enquanto os neurônios A2 do núcleo solitário ativam, durante o parto, a sucção do mamilo e do ponto G à secreção de oxitocina (OT).

O núcleo supraóptico (SON) recebe informações da retina e do núcleo supraquiasmático (SCN), que, juntamente com a melatonina da epífise, interfere na regulação circadiana do HNS.

O bulbo olfativo, por mediação histaminérgica, também interfere na produção de VP e OT em situações de desidratação, no parto, gravidez e aleitamento.

O hormônio antidiurético (HAD) ou vasopressina (VP), tal como a oxitocina (OT), são neuropeptídeos homólogos em estrutura, armazenamento e modo de secreção. Atuam, à periferia, como neuro-hormônios e, a nível central, como neuromoduladores, neurotransmissores ou agentes neurotróficos. Necessitam de uma permanente transdução e transcrição das pré-proteínas, que incluem as neurofisinas (Tipo 1 para o OT e Tipo 2 para a VP). Seguem uma via secretória pelo aparelho de Golgi, onde se transformam em peptídeos biologicamente ativos e armazenados em vesículas densas que transportam ao pé terminal, onde proteínas adesivas como sinaptogamina, sinaptobrevina e sintasina, na presença de íons cálcio, entram por canais dependentes da voltagem, promovem a dosagem, adesão e exocitose dos neuropeptídeos para os capilares. Estes, dirigem-se para a circulação sistêmica, permitindo que VP e OT atuem em locais como os túbulos renais, a mama e o útero.

Por efeito da diluição na circulação, torna-se necessário que as células MCN tenham uma atividade biossintética elevada.

Tal como estes neuropeptídeos, também, a galanina é liberada pelos dendritos, exercendo um efeito contrarregulador ao nível dos receptores existentes nos neurônios magnocelulares. A galanina e a interleucina-6 têm um papel autócrino/parácrino na regulação da produção da VP e OT no lobo posterior da hipófise.

## **Visão geral do papel metabólico da somatotrofina**

É fundamental compreender a interação com a insulina, o que pode ser ilustrado considerando algumas situações metabólicas:

- Grande ingestão proteica e glicídica: os aminoácidos absorvidos são orientados para a síntese proteica e crescimento. Os aminoácidos estimulam a libertação, tanto de somatotrofina como de insulina, que colaboram na ação anabólica. A somatotrofina estimula a produção de somatomedinas, que fomentam o crescimento e o uso dos substratos proteicos na síntese de novas proteínas.
- Ingestão proteica com poucos glicídios: a ação anti-insulínica da somatotrofina evita os efeitos hipoglicemiantes.
- Ingestão glicídica não acompanhada de prótidos: a insulina é estimulada e é inibida à somatotrofina, desse modo, a ação da insulina é máxima, não são estimulados o anabolismo e libertação de somatomedinas, que não seriam vantajosos.
- Jejum

Na hipoglicemia, há uma diminuição da libertação de insulina e, embora haja uma maior produção de somatotrofina, há uma redução da produção de somatomedinas, dados os níveis reduzidos de insulina e o déficit calórico. A inibição do anabolismo proteico é vantajosa, são mais úteis os processos de catabolismo. Os níveis elevados de somatotrofinas atingidos são benéficos, porque aumentam a lipólise, diminuem o consumo de glicose nos tecidos periféricos e aumentam a produção de glicose.

O local de ação endócrina do IGF-1 primário é o hipotálamo, onde, seja o de origem local ou o proveniente da circulação, estimula a produção da somatostatina e inibe a secreção de GHRH, desempenhando, assim, por via endócrina ou parácrina, um papel fundamental na regulação do eixo somatotrófico.

Outra fonte de IGF-1 é a adeno-hipófise, onde, por via parácrina, inibe a transcrição de GH por um mecanismo de contrarregulação.

A integridade dos receptores para o IGF é fundamental para a resposta das células somatotróficas a estímulos como GHRH, grelina, leptina e ao estado metabólico do organismo.

## **Prolactina**

Produzida na adeno-hipófise, numa população celular, os mamomamomas ou lactotrofos, que constituem 10 a 15% da adeno-hipófise.

pofose, e que aumentam na gravidez, lactação e estrogente-  
rapia, representam um hormônio proteico, associado ao de-  
senvolvimento mamário, à produção de leite e à regulação da  
função reprodutora.

O gene e a estrutura são semelhantes aos do hormônio de  
crescimento e lactogênio placentário.

Após a síntese de um pré-hormônio, é clivado um peptí-  
deo de sinalização no terminal N, e ocorre armazenamento  
em grânulos secretores, na forma majoritária, não glicosilada.  
Algumas moléculas sofrem glicosilação irreversível no termi-  
nal N e são libertadas de forma contínua, sendo responsáveis  
por uma secreção constitucional e pela maior porção dos ní-  
veis plasmáticos, nas mulheres não grávidas. Estas formas  
possuem menor atividade biológica. A maioria da prolactina  
presente na adeno-hipófise e circulação é monomérica, mas  
também surgem na circulação formas diméricas e poliméri-  
cas da prolactina e de produtos de degradação, cujo signifi-  
cado biológico é uma incógnita.

A síntese e secreção na adeno-hipófise fetal começa nas  
primeiras semanas de gestação, os níveis de prolactina dimi-  
nuem pouco após o nascimento e, nos homens, permanecem  
reduzidos ao longo de toda a vida. Nas mulheres, com ciclos  
menstruais, os níveis de prolactina são um pouco mais altos  
que nos homens adultos. O hormônio armazenado é libertado  
como resposta a estímulos agudos, à sucção da mamada ou  
durante a gravidez. A transcrição do gene e a secreção do hor-  
mônio são reguladas pelo TRH, que tem ação estimulatória, e  
pela dopamina, que tem ação inibitória.

### **Secreção:**

Durante a gestação, há um aumento progressivo da secre-  
ção de prolactina (o que parece dever-se à ação trófica) so-  
bre os mamotrofos, dos níveis elevados de estrogênios e do  
aumento da transcrição do gene da prolactina. Após o parto,  
há um declínio, a não ser que o estímulo de sucção mamilar  
mantenha a secreção. Durante a gestação, a prolactina é sin-  
tetizada e segregada, não só na pituitária, mas também nas  
células decíduais, surgindo no fluido amniótico, em concentra-  
ções elevadas, o que também acontece perto da fase final do  
ciclo menstrual (lútea).

É, ainda, produzida em outros locais, como na glândula mamária, onde exerce efeitos de paracrina, no sistema imune e timo, onde tem funções de imunomodulação, no plexo coroide e, provavelmente, também, no sistema nervoso central (hipotálamo), onde desempenha funções sobre o comportamento maternal e sexual e sobre o setor gonadotrófico.

Como acontece com outros hormônios com ação trófica, a secreção de prolactina aumenta pela noite, com picos associados aos ciclos de sono.

Vários estímulos estressores (anestesia, cirurgia, hipoglicemia induzida pela insulina, medo, tensão mental) evocam respostas libertadoras de prolactina, assim como o exercício e os estrogênios, tal como acontece com a somatotrofina.

Ao contrário do que sucede com os demais hormônios hipofisários, a secreção de prolactina é inibida tonicamente pelo hipotálamo. A dissociação em relação a ele eleva os níveis de prolactina. Também em oposição às restantes, a prolactina não estimula a síntese e a secreção de hormônios nas células-alvos e, portanto, não sofre regulação por feedback, envolvendo-as.

A dopamina, não sendo o típico peptídeo hipotalâmico, desempenhará o papel de fator inibidor da prolactina (PIF). Liga-se a receptores  $D_2$  e atua reduzindo os níveis de  $Ca^{2+}$  e AMPc, através de uma proteína G. A dopamina existe num feixe hipotalâmico, sendo libertada na eminência mediana, como acontece com os hormônios tróficos hipotalâmicos. Contudo, também é produzida e libertada na própria adeno-hipófise e na neuro-hipófise, atuando de forma autócrina e parácrina.

A somatostatina e derivados do transcrito do GnRH também são produtos hipotalâmicos com ação inibitória da secreção da prolactina.

A prolactina regula sua própria secreção por feedback negativo, aumentando a síntese e a libertação de dopamina no hipotálamo.

O TRH hipotalâmico estimula a síntese e libertação da prolactina nos lactotrofos, atuando em receptores e por vias intracelulares associadas aos derivados do fosfatidilinositol. Muito provavelmente, o TRH não será o único fator estimulante, a resposta positiva desencadeada pela sucção mamária, pode-

rá depender da oxitocina. A ação estimulante dos peptídeos opioides, serotonina e inibitórios da noradrenalina não está bem estudada, desconhecendo-se sua importância biológica. O peptídeo intestinal vasoativo (VIP) atua paracrinamente (é um produto hipofisário) como estímulo da liberação de prolactina.

A semivida plasmática é de cerca de 20 minutos.

### **Ações:**

Estimula o desenvolvimento mamário primordial e a hiperplasia durante a gravidez, é o principal hormônio da lactogênese.

A ação no desenvolvimento mamário é função da proliferação e ramificação dos ductos parenquimatosos (atua sinergicamente com estrogênios, progesterona, cortisol, somatotrofina, lactogênio placentário, insulina e hormônios tireoidianos). A ação na gravidez passa pelo desenvolvimento de lóbulos de alvéolos e pela estimulação da produção de leite (atuando em sinergia com estrogênios e progesterona).

Após o parto, estimula-se a síntese e a secreção de leite, atuando conjuntamente com a insulina e o cortisol. Os estrogênios e a progesterona antagonizam esta ação durante a gestação, mas sofrem uma considerável redução após o parto.

O receptor é homólogo ao da somatotrofina na porção extracelular. Não foram, ainda, identificados os segundos mensageiros intracelulares envolvidos, mas sabe-se que estão envolvidas quinases de tirosina intracelulares, onde é induzida a transcrição dos genes da caseína, lactalbumina, b-lactalbumina e, concomitantemente, induzidos os genes de enzimas responsáveis pela síntese de lactose (açúcar fundamental do leite humano). A prolactina também estimula a síntese de ácidos graxos e fosfolípidios no tecido mamário.

A prolactina suscita uma up-regulation dos seus próprios receptores. Os estrogênios também aumentam o número de receptores da prolactina. O lactogênio placentário e a somatotrofina também se ligam a estes receptores e têm alguma atividade lactogênica. No entanto, o oposto não se verifica, a prolactina não se fixa aos receptores de somatotrofina e

não tem ação no crescimento esquelético.

A prolactina tem ação trófica, semelhante à da somatotrofina, em múltiplos tipos celulares, mas esta é mediada pelos seus próprios receptores. Poderá induzir a produção hepática e o local de moléculas intermediárias, promotoras do crescimento, semelhantes às somatomedinas. Seus receptores estão presentes em múltiplos tecidos, no hipotálamo, no fígado, nos testículos, nos ovários e na próstata.

Quanto aos efeitos na função reprodutora, níveis excessivos de prolactina bloqueiam a síntese e a libertação do GnRH, o que leva à ovulação e alteração da produção normal de espermatozoides.

A produção de esteroides nas gônadas tanto pode ser induzida como reprimida, por alteração na transcrição de genes de enzimas. O dualismo da resposta é função do tipo celular afetado e, no caso da mulher, do estágio do ciclo menstrual.

Alguns efeitos comportamentais correlacionados com a prolactina são a redução da libido e a proteção de recém-nascidos (isso ainda não foi descrito na espécie humana).

Tem ações imunitárias que poderão ser fundamentais no período embrionário-fetal, compatibilizando mãe e feto. Existem receptores para a prolactina nos linfócitos T.

### **Hormônios da Hipófise Posterior (Neuro-Hipófise)**

A neuro-hipófise liberta para a circulação dois nonapeptídeos homólogos em estrutura, nos processos de síntese, armazenamento e modo de secreção:

- Hormônio antidiurético ou arginina-vasopressina (HAD ou AVP).
- Oxitocina.

O primeiro intervém na conservação da água e manutenção da tonicidade dos fluidos corporais. O segundo é responsável pela ejeção de leite da glândula mamária durante a lactação. Foi um grupo de investigadores, liderado por Vigneaud (1954), que determinou a estrutura de ambos. São produzidos por neurônios hipotalâmicos e transportados para a neuro-hipófise. A HAD é produzida, predominantemente, no núcleo supraóptico, e a oxitocina no núcleo paraventricular.

Os genes dos dois nonapeptídeos são muito semelhantes entre si. Sintetizam pré-pró-hormônios que geram vários produtos. Por exemplo, para além da HAD e da oxitocina, originam-se as neurofisinas, 1 e 2, respectivamente. A vasopressina, para além do domínio do hormônio, apresenta um domínio da neurofisina e um de um glicopeptídeo (copeptina). A neurofisina 2 também se chama MSEL-neurofisina. As neurofisinas são armazenadas nos grânulos secretores, em ligação com os produtos hormonais respectivos, atuando como proteínas vectoras, no transporte axonal. Após armazenamento em grânulos secretores, as enzimas de seu interior, a endopeptíase, a exopeptídase, a mono-oxigenase e a líase, atuam, sequencialmente, na pró-hormona, para produzirem vasopressina. Os grânulos acumulam-se em dilatações terminais, os corpos de Hering, na neuro-hipófise, sofrem exocitose quando uma despolarização se propaga a estes terminais, a partir do hipotálamo. Na exocitose, o hormônio dissocia-se da neurofisina e passa para os capilares, por endocitose da célula endotelial ou difusão através das fendas intercelulares.

## Hormônio antidiurético (HAD)

Substâncias muito semelhantes à vasopressina já haviam sido identificadas nos primeiros animais com sistema nervoso, como, por exemplo, a *Hydra attenuata*. Mas foi na adaptação ao meio terrestre que a vasopressina adquiriu destaque, como parte de um sistema regulador e conservador de água. É ativada sempre que a privação de água eleva a osmolaridade plasmática, ou sempre que o sistema cardiovascular é confrontado com situação de hipovolemia e/ou hipotensão. No entanto, dada a sua remota origem evolutiva, não é estranho que desempenhe múltiplas outras atividades, em outros tecidos, atuando como vasoconstritor potente, neurotransmissor, regulador endócrino, cardiovascular, de temperatura e de funções viscerais. Também já foi associada à libertação de fatores de coagulação, a partir do endotélio vascular, e a uma maior agregabilidade plaquetária, desempenhando algum papel na hemostasia.

### Secreção:

Os axônios envolvidos no transporte dos grânulos projetam-se para duas zonas distintas, passam não só para a neu-

ro-hipófise, mas para a zona externa da eminência mediana, igualmente. Neste ponto, a vasopressina é segregada para a circulação portal adeno-hipofisária, desempenhando atividade libertadora de ACTH, importante, por exemplo, na resposta ao estresse. Essa resposta é mediada pelos receptores V1b.

A secreção de vasopressina é de interpretação complexa. A libertação máxima ocorre quando a frequência dos impulsos é de 12/segundo, e estes persistem por 20 segundos. Frequências maiores, ou períodos de estimulação mais prolongados, reduzem a libertação hormonal, provavelmente por mecanismos de fadiga ou exaustão de neuropeptídeos nas vesículas. Normalmente, a atividade das células consiste em surtos fásicos de impulsos separados por períodos de quiescência.

Os principais reguladores da secreção são o volume e a osmolaridade. A escassez de água aumenta a osmolaridade plasmática e do LCR, o que motiva uma perda de volume intracelular por parte de neurônios hipotalâmicos, que são osmorreceptores. O excesso de água tem efeito contrário, no primeiro caso é estimulada a secreção da HAD, no segundo, esta libertação é cessada. As respostas são relativamente rápidas.

A OT libertada pelos dendritos atua em autorreceptores dos MCN, potencializando a libertação de maiores quantidades. A desidratação aumenta o número e a atividade do receptor V1.

Apenas as substâncias que não atravessam as membranas celulares (não permeáveis), como o sódio, podem provocar libertação de HAD por ação osmótica, aquelas que difundem para o interior das células, como a ureia, não têm esta ação.

Os osmorreceptores são muito sensíveis às alterações de osmolaridade (variações de 1 a 2% desencadeiam respostas marcadas), contudo, para determinados valores de osmolaridade, apesar da maior secreção de hormônio antidiurético, já foi atingida sua ação máxima a nível renal, sendo máxima a concentração de urina.

Os osmorreceptores são, igualmente, responsáveis pela sensação de sede, contudo, para tal, necessitam de variações superiores de osmolaridade. Os osmorreceptores constituem um complexo de estruturas, os neurônios magnocelulares nos núcleos supraóptico e paraventricular são osmossensíveis,

mas o papel principal parece ser desempenhado por aferências oriundas de outras estruturas osmorreceptoras, como o órgão subfornical e o órgão vascular da lâmina terminal, que, direta ou indiretamente, através do núcleo pré-óptico mediano, se projetam para os núcleos secretores e corticais.

A liberação de HAD também é despoletada por reduções do volume circulante, do volume venoso central, do débito cardíaco ou da tensão arterial, da ordem dos 5 a 10%, todavia, apesar da menor sensibilidade às variações, ao contrário do que acontece com a osmolaridade, a resposta evocada vai aumentando com as concentrações crescentes de vasopressina. A ação da vasopressina, neste caso, é uma ação vaso-pressora, é um dos mais fortes vasoconstritores conhecidos, que evita o colapso cardiovascular em várias situações agudas, sem modificar a regulação da osmolaridade. Exemplos de estímulos são: hemorragia, depleção de  $\text{Na}^+$ , ação de fármacos diuréticos, insuficiência cardíaca, cirrose hepática com ascite, insuficiência renal e fármacos hipotensores. A hemorragia (redução do volume de sangue circulante), é um forte estímulo para a liberação de HAD, acontecendo o oposto com a infusão de plasma ou soro fisiológico.

Quanto ao volume nas veias centrais:

- O ortostatismo, a ventilação com pressões positivas, reduzem as pressões venosas centrais e aumentam a liberação de HAD.
- A imersão em água ao nível do pescoço aumenta as pressões venosas centrais e diminui a liberação da HAD.

A hipovolemia é detectada por sensores de pressão (barorreceptores carotídeos e aórticos), receptores de distensão (das aurículas, ventrículos e veias pulmonares) e, provavelmente, por aparelho justa-glomerular renal. As aferências são veiculadas ao mesencéfalo que, por vias do sistema autônomo, inibe tonicamente o núcleo supraóptico hipotalâmico. Então, as aferências dos barorreceptores inibem, continuamente, a secreção de HAD, qualquer redução na pressão desinibe a secreção de HAD.

Por outro lado, a hipovolemia também desencadeia uma resposta local, a nível cerebral, estimulando a liberação de renina e a formação de angiotensina. A ação local da angio-

tensina parece ser responsável pela percepção da sede e por uma maior liberação de HAD.

Mais ainda, o peptídeo auricular natriurético (ANP) ventricular (VNP) e o peptídeo cerebral natriurético (BNP) desempenham papéis reguladores adicionais. Quando há hipervolemia, o primeiro é libertado pelos cardiomiócitos auriculares e ventriculares e o segundo é produzido localmente, a nível cerebral. Atuam inibindo a liberação da HAD e aumentando a diurese e natriurese.

Na hipovolemia, os níveis de HAD elevam-se mais que na hiperosmolaridade, porque o sistema vascular (principal implicado na resposta pronta à hipotensão) é menos sensível ao hormônio que o renal (mais implicado na resposta a alterações de osmolaridade). Normalmente, as alterações à volemia apenas modificam a capacidade de resposta à hiperosmolaridade. A hipovolemia reforça a liberação de HAD. Contudo, em situações de hipovolemia mais marcada, há liberação de HAD, mesmo para situações de normosmolaridade.

Existem múltiplos outros estímulos para a liberação de HAD: a dor, o estresse emocional, o calor, a resposta a alguns fármacos e as náuseas e vômitos.

Na privação de água, a secreção de HAD aumenta 3 a 5 vezes e, na hemorragia, pode aumentar até 50 vezes, o mesmo podendo acontecer em situações de dor grave ou de náuseas. Com o envelhecimento, diminui-se a secreção de HAD, o que implicará em uma menor capacidade de concentração da urina a nível renal. O álcool suprime a liberação do hormônio antidiurético.

O cortisol e os hormônios tiroidianos inibem, tonicamente, a liberação de hormônio antidiurético. A redução dos níveis destes hormônios provoca uma liberação da HAD de uma forma independente da osmolaridade plasmática. Os neurônios magnocelulares têm uma grande diversidade de receptores, tanto nos corpos celulares como nos prolongamentos axonais, sendo a secreção de vasopressina modulada por vários hormônios e neurotransmissores. Alguns agentes com ação estimulatória são: acetilcolina (receptores nicotínicos), histamina (receptores H1), dopamina (receptores D1 e D2), glutamina, aspartato, colecistocinina, neuropeptídeo Y, substância P, VIP,

prostaglandinas e angiotensina II. Como inibidores, temos o GABA, o ANP e opioides, como a dinorfina. A angiotensina II é estimulante por ação ao nível dos neurônios magnocelulares e ao nível dos órgãos osmorreceptores mais periféricos ou no núcleo pré-óptico mediano. A ação nos órgãos osmorreceptores e circunventriculares também é exercida pela angiotensina II circulante.

A semivida plasmática é de oito minutos, mas a ação biológica prolonga-se por vinte minutos.

### **Ações:**

Classicamente, conheciam-se dois subtipos de receptores, os V1, mediadores de respostas pressoras, os V2, responsáveis pela resposta antidiurética. Entretanto, mais recentemente, foram identificados receptores adeno-hipofisários V3 (ou V1b), responsáveis pela libertação de ACTH, que não pertencem a qualquer um dos subgrupos, mas que foram associados aos V1 pela semelhança nos mecanismos de transdução do sinal, passando a dividir-se em V1a (vasculares/hepáticos) e V1b (adeno-hipofisários).

A principal ação da HAD é ao nível renal, em células que reabsorvem água do filtrado glomerular (sem íons acompanhantes), no tubo contornado distal e ductos coletores da medula renal.

O receptor membranar específico (receptor V2) é ativado, e, através da proteína G estimulatória, aumenta a atividade da ciclase do adenilato, eleva os níveis de AMPc e ativa quinases, que fosforilam proteínas responsáveis por uma maior permeabilidade da membrana celular à água (aquaporinas). Essas proteínas serão transportadas pelo citosqueleto, para a membrana, normalmente, encontram-se em vesículas, no citoplasma, e são mobilizadas para a membrana celular. Nos anfíbios, foram identificadas proteínas com uma estrutura tubular, semelhante a estas, os agreforos. Nos mamíferos, a estrutura encontra-se menos bem definida, contudo, em termos funcionais, as proteínas atuam como canais de H<sub>2</sub>O. Às primeiras sequências gênicas identificadas destas proteínas, foi atribuída a designação de aquaporina.

A HAD também atua no ramo ascendente da ansa de Henle, estimulando a produção do ENaC, que transporta Na<sup>+</sup>, e da

UT1, que transporta a ureia para o interstício medular, desse modo, aumentando o gradiente para a difusão de água.

Naquelas situações em que não há apenas desidratação, mas perda de sangue, deve-se repor igualmente os eletrólitos perdidos e restabelecer a osmolaridade.

Nestas circunstâncias, para lá da movimentação de endossomas contendo AQP2 para a membrana de molde que facilita o transporte da água para os espaços intersticiais, há também uma maior reabsorção de  $\text{Na}^+$  (ENAC) e ureia (UT1). Por outro lado, estimula a 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase redutase, que aumenta a conversão de cortisona em cortisol e sua ação em receptores de mineralocorticoides (MR), reproduzindo os efeitos da aldosterona.

Deve caracterizar-se, ainda, que a VP em situações de desidratação crônica ou perdas continuadas de sangue atua também a um nível genômico nas células do tubo coletor, induzindo a transcrição de moléculas da AQP2. Esta renovação do “pool” de AQP2 é importante, entretanto, além de permitir a difusão facilitada da água do fluido tubular para os espaços intersticiais, e destes, para os vasos retos (circulação sistêmica), vão substituir as moléculas da AQP2 que descamaram da membrana apical dos tubos coletores e são eliminadas na urina.

O receptor V2 também se associa à ativação dos transportadores de ureia (UT2 e UT3).

A maior permeabilidade membranar aumenta a difusão de água a partir do fluido tubular, hipotônico, emergente da ansa de Henle, para o fluido medular intersticial, hipertônico.

Como resultado final, a osmolaridade urinária pode ser aumentada quatro vezes, em relação à do filtrado glomerular, reduzindo ao máximo as perdas de água.

A HAD e a água constituem uma ansa de feedback negativo. Na privação de água, aumenta-se a HAD. Nos excessos de água, é suprimida a HAD e facilitada a perda da água excessiva.

Vários fatores reduzem a eficácia da ação renal da HAD: a natriurese (diurese forçada pelo excesso de solutos), a sobrecarga crônica com água (que reduz a osmolaridade do inters-

tício medular renal), a prostaglandina E2 (inibe a ativação da adenilciclase pela HAD), o ANP, o cortisol, déficits de K<sup>+</sup>, excessos de Ca<sup>2+</sup> e o lítio. Por outro lado, as sulfonilureias, e outros fármacos, potencializam a ação da HAD.

No entanto, a HAD também atua a outros níveis, por exemplo, a nível vascular (ação em receptores V1a), sua ação é útil em situações de hipotensão e hemorragia, porque aumenta o tono vascular através da contração muscular lisa (dependente de alterações de Ca<sup>2+</sup> e segundos mensageiros associados à fosfolípase C, após ativação de uma proteína G). Todavia, esse efeito só é notório para níveis bastante altos de hormônios. Nos níveis mais baixos, sua ação é predominantemente vasodilatadora (ação em receptores V2). Os receptores V1a têm uma distribuição mais difusa, surgindo no músculo liso vascular, no miométrio, na bexiga, nos adipócitos, nos hepatócitos, nas plaquetas, nas células intersticiais da medula renal, nos vasos retos da microcirculação renal e nas células epiteliais dos tubos coletores do córtex renal, no baço, nos testículos e no SNC. Contribuem para múltiplas ações: vasoconstrição, glicogenólise, agregação plaquetária, libertação de ACTH e mitogênese das células musculares lisas vasculares. Para além do mais, também há receptores V1a nas células dos tubos coletores corticais, que podem, por vias intracelulares antagônicas, inibir a ação dos V2.

Os efeitos renais da HAD dependem, fundamentalmente, da ação em receptores V2, que requerem menores concentrações de vasopressina para produzirem ações bastante intensas. Mas os V1a também atuam promovendo a concentração das células do mesângio glomerular, das células do músculo liso vascular nos vasos retos e na arteríola eferente e a libertação de prostaglandinas a partir das células do interstício medular, o que atenua os efeitos da ação sobre o receptor V2.

A HAD também promove a libertação de ACTH (receptores V1b), sendo segregada por neurônios hipotalâmicos, na eminência mediana. Poderá atuar como neurotransmissor, a nível cerebral, participando em vias mnésicas e relacionadas com aprendizagem.

A ação local, parácrina, da HAD no cordão espermático, estimula a contração muscular lisa e poderá estar associada à ejaculação.

Portanto:

1. A vasopressina aumenta a permeabilização à água nos tubos coletores, deslocando as AQP2 para o lume e permitindo que as AQP3 e 4 da membrana latero-basal deixem passar a água para as zonas intersticiais hiperosmóticas, em virtude de fenômenos de contracorrente entre os vasos retos e a ansa de Henle, que permitem concentrar  $\text{Na}^+$  e ureia, à medida que nos aproximamos da zona interna da medula renal. Tal movimento de água não exige consumo de energia. O movimento de água é proporcional à AQP2 contida nos endossomas, que são deslocados para a membrana apical, podendo ser reciclados ou degradados.
2. Há aumento da permeabilidade à ureia via UT1 e AQP3.
3. Há aumento da absorção do  $\text{Na}^+$ , principalmente na parte cortical e medular externa, via EnaC (apicais) e antiporte  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , principalmente ATPase dependente na membrana latero-basal.
4. Por outro lado, a VP, através de receptores V1, reduz o fluxo sanguíneo na medula interna, induz a formação de prostaglandinas e atenua, de certa maneira, os efeitos da VP mediados pelos receptores V2.

## Oxitocina

O principal estímulo libertador de oxitocina é a sucção mamilar. As aferências sensoriais mamilares ascendem no trato espinotalâmico, fazendo estímulo no tronco cerebral. Atingem os núcleos paraventricular e supraóptico hipotalâmicos, em neurônios distintos dos produtores de hormônio antidiurético, e libertam acetilcolina. Como resposta, quase imediata, é estimulada a liberação de oxitocina na neuro-hipófise. Se o estímulo persistir, são igualmente estimuladas a síntese e o transporte axonal.

Vários estímulos sensoriais, com origem no colo uterino e vagina, induzem secreção, os níveis de oxitocina sofrem elevação abrupta durante o orgasmo, aumenta níveis de cGMP no miocárdio auricular e no nó sinusal, reduzindo a frequência cardíaca e o esforço cardiovascular durante o orgasmo, quer diretamente, quer por mediação do ANP.

A oxitocina, tal como a HAD, vê sua secreção aumentada

quando aumenta a osmolaridade plasmática, e é suprimida pelo etanol. A oxitocina também é libertada na resposta ao estresse e poderá associar-se a uma sensibilidade reduzida ao barorreflexo.

As aferências endorfinérgicas hipotalâmicas inibem a resposta libertadora de oxitocina por estímulos. A relaxina, produzida a nível do ovário, também é inibitória.

A oxitocina circula livre no plasma, tem uma semivida plasmática de 3 a 5 minutos, sendo eliminada pelo rim e pelo fígado. Possui um receptor próprio, que se associa a elevações do nível de  $Ca^{2+}$  e a produtos do fosfatidilinositol. A ação oxitotóxica é promover a contração mioepitelial nos alvéolos das glândulas mamárias, forçando a passagem do leite para os ductos alveolares.

Os estrogênios acentuam suas ações e as catecolaminas bloqueiam-nas.

Os níveis basais são semelhantes em ambos os sexos.

A oxitocina tem uma potente ação no músculo liso uterino, pequenas doses reduzem o limiar de despolarização membranar e provocam contrações rítmicas do miométrio. Doses mais altas produzem uma despolarização e contração sustentadas.

A oxitocina estimula tanto a frequência como a força de contração do músculo liso uterino, mas as ações dependem dos estrogênios, sendo o útero imaturo resistente aos seus efeitos. Não parece ser fundamental, embora seja um forte contribuinte para o decurso normal do parto. Não deixa de ser aparentemente paradoxal que um hormônio designado de oxitocina, que tem papel indutor do parto, não aumente significativamente no sangue durante o trabalho do parto. Contudo, há nessa fase, um aumento de receptores de oxitocina e da sua produção local, que atua por paracrina.

O papel em que parece, de fato, ser essencial, é na hemostasia pós-parto. Após extrusão da decídua e placenta, sua ação hemostática exerce-se por contração uterina, *in vivo*, os vasos uterinos que sangram.

A oxitocina tem um duplo efeito no útero, regula a contração, a nível do miométrio, mas também estimula a produção de prostaglandinas pelas células deciduais do endométrio, por

intermédio de dois tipos distintos de receptores. Um dos receptores associa-se à ativação da fosfolípase C e libertação de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular pelo IP<sub>3</sub> ou entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  por ativação de canais sensíveis à voltagem. Também, apresenta receptores nos ovários, será responsável parcial pela eliminação do corpo lúteo, no final do ciclo menstrual.

Quanto à ação cardiovascular, a administração exógena provoca um relaxamento transitório do músculo liso vascular, produzindo-se reduções das tensões sistólica e diastólica, flushing, taquicardia reflexa e maior fluxo para os membros. Tem um papel fundamental no encerramento dos vasos umbilicais na altura do parto.

Durante a gravidez, elevam-se os níveis plasmáticos da oxitocinase ou cistil-aminopeptidase no plasma. Essa enzima é produzida na placenta e é responsável pela degradação da hemorragia digestiva alta pela oxitocina. Parece desempenhar um papel fisiológico apenas regulando a concentração local de oxitocina na placenta.

## Glândula pineal

Já recebeu a designação de epífise do cérebro. Contém cordões e folículos de células secretoras, os pinealócitos, e células neurogliais.

Os pinealócitos têm prolongamentos que se projetam para junto de capilares e células endoteliais, contêm vesículas com monoaminas e hormônios peptídicos. Os hormônios peptídicos ligam-se a proteínas transportadoras específicas, as neuro-epifisinas. A exocitose requer estimulação por aferências simpáticas, adrenérgicas. Após exocitose, as neuro-epifisinas fixam-se a cátions  $\text{Ca}^{2+}$ , constituindo estruturas rádio-opacas, os corpos arenáceos.

Já foi considerada um vestígio evolutivo, sem qualquer relevância biológica, mas atualmente, é encarada como uma glândula de grande importância reguladora, modificando a atividade de praticamente todas as outras glândulas.

As indolaminas e hormônios peptídicos libertados atingem seus alvos através do LCR e corrente sanguínea, parecendo ter ação inibitória sobre a secreção de outros hormônios, por exemplo, da adeno-hipófise.

A melatonina (uma das indolaminas) e as enzimas que participam na sua síntese, como a N-acetiltransferase da serotonina, têm uma ritmicidade circadiana, seja na sua concentração ou na sua atividade. As aferências luminosas parecem ser fundamentais nesse circadianismo, sendo a glândula pineal mais ativa nos períodos de obscuridade.

A estimulação catecolaminérgica eleva os níveis de AMPc nos pinealócitos e aumenta a atividade da N-acetiltransferase da serotonina, que é a enzima “rate-limiting” para a produção de melatonina. Esse hormônio tem um papel de moderador do eixo gonadotrófico.

Sua semivida é condicionada por enzimas análogas às que degradam as catecolaminas, catecolamina metiltransferase (COMT) e monamina oxidase (MAO). No rato, foram identificadas várias vias com projeção para a glândula pineal.

### **Sistema Neuroendócrino (Difuso):**

As células cromafins (feocromócitos) foram descritas como um conjunto de células derivadas das neurectodérmicas, innervadas por pré-ganglionares simpáticos e capazes de sintetizar, armazenar e segregar catecolaminas. As catecolaminas armazenadas conferiam-lhes uma coloração amarelo-acastanhada por reação com os sais de crômio – reação cromafim. Essas células agrupam-se em vários agregados que se associam topográfica e funcionalmente com o sistema nervoso simpático, constituindo o que recebeu a designação de sistema cromafínico:

- Medula suprarrenal.
- Corpos para-aórticos.
- Grupos celulares nos corpos carotídeos.
- Paragânglios.
- Grupos celulares: gânglios simpáticos paravertebrais, nervos esplâncnicos e plexos autônomos pré-vertebrais.

Para além destas células, existem outros grupos de células com reações cromafínicas positivas:

- Células enterocromafínicas – no tecido epitelial gastrointestinal e respiratório.

- Alguns mastócitos no conjuntivo do intestino, pâncreas e fígado.

Estas células partilham grande parte das características das anteriores, entre as quais, a capacidade de captação e descarboxilação de aminoácidos e traços ultraestruturais, desse modo, deixou de fazer sentido usar a designação sistema neuroendócrino. Pearse classificou as células componentes desse sistema como células APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation).

A maioria das células APUD sintetiza peptídeos que atuam como hormônios ou neurotransmissores, mas em outras, a secreção principal é uma amina. O sistema de células APUD inclui:

- Células cromafins.
- Células produtoras de peptídeos no hipotálamo, hipófise, glândula pineal, paratireoides e placenta.
- Células de Kulchitsky, do pulmão.
- Células mioendócrinas das aurículas e ventrículos cardíacos.

Já foram descritos mais de 40 tipos celulares distintos.

Pearce identificou as grandes semelhanças citoquímicas entre células produtoras de hormônios peptídicos e as produtoras de aminas biogênicas, tendo sugerido a associação entre a captação do 5-hidroxitriptofano e sua descarboxilação em 5-hidroxitriptamina (serotonina) e produção de hormônios peptídicos. Hoje, já foi posta de lado a ideia de que todas teriam origem na neuroectoderme e crista neural, as células gastro-entero-pancreáticas têm origem endócrina e as células mioendócrinas do coração têm origem mesodérmica.

## Paragânglios

São agregados de tecido cromafínico, perto do sistema nervoso autônomo, fora da suprarrenal. O tipo celular que os constitui também surge em gânglios simpáticos, nas paredes de várias vísceras e em vários locais do retroperitônio e mediastino.

É um sistema proeminente, particularmente nos fetos, sendo, neles, a principal fonte de catecolaminas, visto que a me-

dula suprarrenal ainda está em desenvolvimento. A maioria dos paragânglios se degenera após o nascimento.

Os paragânglios recebem uma inervação pré-ganglionar simpática. São órgãos endócrinos produtores de catecolaminas e/ou hormônios peptídicos.

AMOSTRA PARA APROVAÇÃO



AMOSTRA  
PARA  
APROVAÇÃO

*bravocomunica*

## CAPÍTULO 2

# FISIOLOGIA DA REPRODUÇÃO DO SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO E FEMININO

# Masculino

## Puberdade

Os testículos da criança permanecem inativos e, quando elas atingem entre 10 e 14 anos de idade, são estimulados pelos hormônios gonadotróficos da glândula hipófise.

O hipotálamo libera fatores liberadores dos hormônios gonadotróficos, que fazem a hipófise liberar o FSH (hormônio luteinizante).

O FSH estimula a espermatogênese pelas células dos túbulos seminíferos, e o LH estimula a produção de testosterona pelas células intersticiais dos testículos e das características sexuais secundárias, além de estar associado à libido.

## Testosterona – efeitos na espermatogênese

A testosterona faz com que os testículos cresçam e estejam junto com o hormônio folículo-estimulante, antes que o espermatozoide se complete.

## Efeitos nos aspectos sexuais masculinos

Depois que o feto começa a desenvolver-se no útero materno, seus testículos começam a secretar testosterona. Quando existem poucas semanas de vida, a testosterona auxilia o feto a desenvolver órgãos sexuais masculinos e características secundárias, acelera a formação do pênis, da bolsa escrotal, da próstata, das vesículas seminais dos condutos deferentes e dos outros órgãos sexuais masculinos.

A testosterona faz com que os testículos desçam da cavidade abdominal para a bolsa escrotal. Se a produção de testosterona pelo feto for insuficiente, os testículos permanecem dentro da cavidade abdominal. Este fenômeno é denominado de criptorquidia.

A secreção da testosterona pelos testículos fetais é estimulada pelo hormônio chamado gonadotrofina coriônica, formado na placenta durante a gravidez. Após o nascimento da criança, a perda da conexão com a placenta remove este efeito estimulador e os testículos deixam de secretar testosterona.

Como consequência deste fenômeno, as características

sexuais interrompem seu desenvolvimento desde o nascimento até a puberdade. Quando atingem a puberdade, o reaparecimento da secreção de testosterona induz os órgãos sexuais masculinos a retomarem o crescimento. Os testículos, a bolsa escrotal e o pênis crescem, aproximadamente, em mais de dez vezes.

### **Efeitos nos aspectos sexuais secundários**

Além dos efeitos sobre os órgãos genitais, a testosterona exerce outros efeitos gerais por todo organismo para dar ao homem adulto suas características distintas. Os pelos crescem na face, ao longo da linha média do abdômen, no púbis e no tórax. Porém, também pode originar a calvície nos homens que tenham predisposição hereditária.

A testosterona, ainda, estimula o crescimento da laringe, de maneira que o homem, após a puberdade, adquire uma voz mais grave, estimula um aumento na deposição de proteína nos músculos, pelos e ossos e em outras partes do corpo. Isso faz com que o adolescente do sexo masculino se torne, geralmente, maior e mais musculoso do que a mulher.

Algumas vezes, a testosterona promove, também, uma secreção anormal das glândulas sebáceas da pele, fazendo com que se desenvolva a acne pós-puberdade na face, no tórax e nas costas. Na ausência da testosterona, as características sexuais secundárias não se desenvolvem e o indivíduo mantém um aspecto sexualmente infantil.

A hipófise, quando libera FSH e LH, tem efeito sobre os testículos, estimulando a produção de testosterona pela célula de Leydig, controlando a produção de espermatozoides pelas células de Sertoli. Com relação aos testículos, a testosterona induz o amadurecimento dos órgãos genitais sexuais e controlam a produção de espermatozoides. Assim, estimula o aparecimento dos caracteres sexuais secundários.

## **Feminino**

A pituitária (hipófise) anterior das meninas, assim como a dos meninos, não secreta praticamente nenhum órgão gonadotrófico entre 10 e 14 anos de idade. Entretanto, por exemplo, começa a secretar dois hormônios. Inicialmente, secreta o FSH

que inicia a vida sexual na menina em crescimento. Mais tarde, secreta o LH, que auxilia no controle do ciclo menstrual.

O hormônio folículo-estimulante causa proliferação das células foliculares ovarianas e estimula a secreção do estrogênio, levando as cavidades foliculares ao desenvolvimento e crescimento. Essa é a fase proliferativa dentro do ciclo menstrual.

O hormônio luteinizante aumenta a secreção das células foliculares, estimulando a ovulação e a aparição da progesterona.

### **Hormônios sexuais femininos**

Os dois hormônios variantes, o estrogênio e a progesterona, são responsáveis pelo desenvolvimento sexual da mulher e pelo aparecimento do ciclo menstrual. Esses hormônios, assim como os hormônios adrenocorticais e o hormônio masculino testosterona, são compostos por grupos esteroides formados, principalmente, por lipídios (colesterol). Os estrogênios são três tipos de hormônios diferentes, denominados estradiol, estriol e estrona, mas que têm funções idênticas e estruturas químicas muito semelhantes. Por esse motivo, são considerados como um único hormônio.

### **Funções do estrogênio**

O estrogênio induz as células de muitos locais do organismo a proliferar, isto é, aumentar em número. A musculatura lisa do útero é um exemplo, aumenta tanto que o órgão após a puberdade chega a duplicar ou até mesmo a triplicar o tamanho. O estrogênio provoca o aumento da vagina, desenvolvendo os lábios que a circundam, faz o púbis se cobrir de pelos, os quadris alargarem e o estreito pélvico assumir a forma ovoide ao invés de afunilada como no homem, provocando o desenvolvimento das mamas e a proliferação de seus elementos glandulares, finalmente, levam o tecido adiposo a concentrar-se, na mulher, nos quadris e nas coxas, dando o mesmo arredondamento típico do sexo, aspecto ginoide.

Resumindo, todas as características que distinguem a mulher do homem são devido ao estrogênio, e a razão básica para o desenvolvimento dessas características é o estímulo à proliferação dos elementos celulares em certas regiões do

corpo. O estrogênio também estimula o crescimento de todos os ossos após a puberdade, mas promove rápida calcificação óssea, fazendo com que as partes dos ossos que crescem se destruam dentro de poucos anos, de modo que o crescimento, então, pare.

A mulher, nesta fase, cresce mais rapidamente do que o homem após os primeiros anos de puberdade. Já o homem, tem um crescimento menos rápido, porém, mais prolongado. Assim, ele assume uma estatura maior do que a mulher.

O estrogênio tem outros efeitos importantes no revestimento interno do útero, como o endométrio durante o ciclo menstrual.

O estrogênio é conhecido em três componentes, que são utilizados como um só. O estradiol é o mais ativo, o estriol é o que aumenta mais na gravidez e o estrona é o que se acumula no tecido gorduroso como hormônio remanescente nas mulheres menopausadas.

O declínio do estradiol acontece em torno dos 45 aos 55 anos de idade e vem associado de:

- Sintomas vasomotores:
  - a) Ondas de calor.
  - b) Suor.
  - c) Parestesias.
  - d) Taquicardia.
- Ganho de peso.
- Perda da elasticidade cutânea.
- Aumento da incidência e da profundidade das rugas.
- Aumento da incidência de osteoporoses por incapacidade dos estrogênios de inibir a atividade dos osteoblastos que acentuam a destruição óssea.

### **Funções da progesterona**

A progesterona tem pouco a ver com o desenvolvimento dos caracteres sexuais femininos. Está principalmente relacionada com a preparação do útero para a aceitação do óvulo fecundado e a preparação das mamas para a secreção lác-

tea.

Em geral, ela aumenta o grau da atividade secretora das glândulas produtoras de glicogênio.

Finalmente, inibe as contrações do útero e protege o embrião que está implantando, durante a fase de desenvolvimento.

A progesterona é o primeiro hormônio no sexo feminino que declina, como podemos ver a seguir.

Este fenômeno acontece em torno dos 40 anos de idade e vem acompanhado de:

- Aumento de peso por retenção de líquidos e pelo declínio dos neurotransmissores e dos neuropeptídeos.
- Alterações crônicas do humor, denominadas de distímias associadas, predominante no declínio dos neurotransmissores afetivos.
- Sensação de perda.
- Alterações cognitivas funcionais e não atômicas.
- Aumento da incidência de perda óssea provocado pela incapacidade estimuladora dos osteoblastos, por diminuição dos níveis de progesterona.

### **Laboratório**

É importante lembrar que desde o momento em que decidimos realizar o tratamento de modulação hormonal, seja utilizando hormônios sintéticos, bioidênticos ou fitoterápicos, deve-se fazer uma definitiva e adequada avaliação laboratorial nos pacientes que irão ser submetidos a esse tipo de tratamento.

No sexo feminino, além dos habituais períodos de FSH, LH, 17-beta-estradiol e progesterona plasmática, é importante incluirmos a prolactina, o S-DHEA, o SHBG e, quando possível, a relação de oxidação do 16-hidroxiestradiol.

Pacientes com níveis elevados de 16-hidroxiestradiol têm o risco mitogênico aumentado, devendo tomar as medidas de precaução mais importantes associadas. E, finalmente, na mulher é muito importante medir os níveis de testosterona, principalmente quando existem queixas na sexualidade.

## CAPÍTULO 3

# INVOLUÇÃO SEXUAL CLÍNICA FEMININA E MASCULINA

## Estrogênio

Tem pouca importância na prática geral no sexo masculino, não existe nenhuma definição importante na sua funcionalidade.

No sexo feminino, a queda dos estrogênios gera:

- Ondas de calor
- Suor
- Parestesias
- Dispareunia
- Perda óssea

## Progesterona

Tem sido associada com:

- Perda óssea.
- Alterações afetivas.
- Síndrome de fadiga crônica.
- Estresse.

Algumas escolas, principalmente as americanas, sugerem a medição dos níveis de progesterona na mulher e no homem, principalmente com o intuito de definir quadros clínicos presentes, onde não haviam sido descartadas outras possibilidades de amostras.

## Testosterona

Os níveis de testosterona circulantes no homem variam dentro do ciclo circadiano, sendo que seu maior nível de produção acontece às oito horas da manhã, chegando ao seu menor nível de produção no período da noite, quando começam a se refazer as concentrações plasmáticas da testosterona, a partir de meia-noite. Este é um diferencial importante, já que o estrogênio e a progesterona têm uma produção mais ou menos regular, dependendo da fase do ciclo menstrual.

A testosterona é produzida, em média, em 7 miligramas por dia. Ela tem que se converter na sua forma ativa chamada de 5-hidroxitestosterona (5-DHT), através da enzima denomina-

da 5-alfa-redutase, na mulher, a produção é de 10%.

Na inviabilidade do funcionamento da enzima 5-alfa-redu-tase, a testosterona poderá ativar outra enzima, denominada aromatase. A aromatase é a via habitual de conversão da tes-tosterona em baixíssimas quantidades de estrogênios.

A deficiência de testosterona vem associada com:

- Diminuição da capacidade sexual.
- Diminuição da libido.
- Perda de massa muscular.
- Transtornos afetivos.
- Síndrome de fadiga crônica.
- Involuções cognitivas.
- Perda de massa óssea, principalmente por falta de atividade inibitória sobre os osteoblastos.

### **Avaliação laboratorial de involução sexual masculina**

Quando se decide começar o tratamento de modulação hormonal no homem, é importante realizar também os exa-mes laboratoriais mais adequados, dentre os quais podemos citar:

- 1) Testosterona livre.
- 2) Testosterona biodisponível.
- 3) Testosterona total.

**Obs.:** a diferença entre as três é que a testosterona biodisponível é a soma da testosterona livre com a testosterona ligada à globulina. A testosterona total é a soma da testosterona livre com a testoste-rona ligada à globulina e a testosterona ligada à albumina.

- 4) PSA livre e total.
- 5) Níveis de 5-hidroxitestosterona.
- 6) 17-beta-estradiol.
- 7) SHBG, globulina ligadora aos hormônios esteroides.

### **Avaliação hormonal na saliva**

Esta metodologia já foi introduzida no país há mais de 20

anos. Lamentavelmente, por motivos técnicos, nunca foi desenvolvida por laboratórios nacionais, e sempre foi necessário enviar estes tipos de exames para serem realizados nos Estados Unidos.

Uma das características mais interessantes, associadas à avaliação hormonal na saliva, é que as concentrações salivares dos hormônios são apenas 10% das concentrações hormonais que existem no plasma. Porém, a concentração de hormônio livre na saliva é de 90%, contra apenas 10% dos hormônios livres que encontramos no plasma.

O exame da saliva é feito, ou pelo menos recolhido, por alguns laboratórios nacionais. Porém, seu desenvolvimento técnico é feito nos Estados Unidos, onde a maioria dos laboratórios termina por enviar as amostras, não existindo, ainda, uma técnica nacional, talvez porque o número de exames solicitados não seja tão importante.

# AMOSTRA PARA APROVAÇÃO

*bravocomunica*

## CAPÍTULO 4

# MARCADORES BIOLÓGICOS DO ENVELHECIMENTO

Existe uma correlação clínica patológica entre a diminuição dos níveis hormonais e o processo de envelhecimento. Por isso, estes hormônios estão sendo definidos como marcadores biológicos associados ao processo do envelhecimento. Entre eles, é importante destacar o DHEA, a pregnenolona, a melatonina, o hormônio de crescimento, os estrogênios, a progesterona e a testosterona, que iremos analisar individualmente para definir como funcionam como marcadores dentro do processo do envelhecimento, denominado de senescência ou senilidade.

## **DHEA**

Denominado também de dehidroepiandrosterona, sua forma ativa é medida em plasma em forma de sulfato de dehidroepiandrosterona. É um hormônio que vem do metabolismo da pregnenolona que, por sua vez, vem do metabolismo do colesterol. A dehidroepiandrosterona vai aumentando progressivamente na época da adolescência. Entre os 25 e 30 anos de idade, ela vai diminuindo progressivamente numa relação praticamente linear, chegando a 25% de sua concentração aos 75 anos de idade, comparando com aquela concentração que se tinha na terceira década de vida.

O declínio de DHEA tem sido fortemente relacionado com as diferentes doenças degenerativas crônicas, entre as quais podemos citar:

- Doenças cardiovasculares.
- Alterações da cognição.
- Doenças articulares.
- Senilidade.
- Déficits hormonais.

O DHEA se encontra liberado para ser prescrito no Brasil, em forma de prasterona, porém, pode ser fornecido através da administração da pregnenolona associada ao boro, que vai ajudar a hidroxilação no carbono-17, formando a 17-hidroxi-pregnenolona, que é a forma ativa.

## **Melatonina**

É um hormônio produzido na glândula pineal, sintetizado a partir da serotonina, que, por sua vez, é produzida no organis-

mo por um metabólito nutricional proveniente de aminoácidos denominados de 5-hidroxitriptofano.

A melatonina é sintetizada, predominantemente, em maior proporção, na parte da noite. Durante o dia, as quantidades circulantes são pequenas, sua concentração média em 24 horas é em torno de 0,6 nanogramas por mililitro.

A melatonina tem importantes funções:

- Regular o sono.
- Controlar Jet lag.
- Efeito antiestrogênico em altas doses.
- Modular a senescência e a senilidade.

A melatonina, normalmente, é administrada em doses únicas de 2mg por dia. Já que não existe melatonina pura, ela é proveniente da glândula pineal, e a melatonina que contém este extrato está em torno de 30%, o que representaria a concentração média de melatonina produzida por dia.

### **Hormônio de crescimento**

É liberado no eixo hipotalâmico-hipofisário através da liberação do GHRH, que é o hormônio liberador do hormônio de crescimento e que vai atuar no nível hepático, onde aumentará a liberação de IGF-1, o hormônio de crescimento parecido com a insulina na sua variante 1, que é a forma ativa do hormônio de crescimento.

Existem formas ligadas à proteína, e a melhor conhecida é a IGFBP-3. O hormônio de crescimento também atinge sua maior concentração desde o início da adolescência até a maturidade dos tecidos do indivíduo, começa a declinar em torno dos 30 anos de idade e, normalmente, chega a 25% de sua concentração em pacientes que têm 75 anos de idade, comparados aos pacientes em sua terceira década da vida.

O hormônio de crescimento tem o papel fundamental no tratamento de pacientes que têm déficits plasmáticos do hormônio de crescimento, tanto na sua forma ativa quanto na sua forma ligada à proteína, que deve ser utilizada laboratorialmente como um marcador associado à reposição desse hormônio. Suas principais indicações associadas a controvérsias

incluem:

- Sarcopenia.
- Síndrome astênica.
- Síndrome de fadiga crônica.
- Reposição hormonal.
- Insuficiência cardíaca congestiva que não responde a outros tratamentos.
- Ganho de massa muscular e perda de massa gordurosa.

O hormônio de massa muscular tem um ritmo circadiano, sendo sua maior produção na parte da manhã e a menor no fim do dia, declinando progressivamente para, então, recompor suas concentrações e, assim, atingir suas centralizações fisiológicas máximas na parte matinal.

### **Resumo:**

- Melatonina, DHE e GH: caem a partir da 3ª década da vida até atingirem 25% de sua concentração entre 70-80 anos.
- Progesterona: chega entre 35-40 anos, ciclo do climatério.
- Estradionas:
  - Estradiol: 90% em mulher fértil.
  - Estrona: 90% em mulher com menopausa.
  - Estriol: 90% em grávida via placenta, cai entre 45-55 anos.
- Testosterona: fase da menopausa, cai a partir da terceira década, em ondas até os 80 anos.

## **Perda dos hormônios a partir dos 40 anos de idade**

### **Progesterona**

É o primeiro hormônio que declina no sexo feminino em torno, mais ou menos, dos 40 anos de idade. O declínio da testosterona vem acompanhado de ganho de peso e alterações no humor. O ganho de peso está definido porque o déficit de progesterona aumentaria a absorção de água e sal e as alterações do humor condicionado pelas quedas compensatórias dos níveis de serotonina.

A progesterona representa, na mulher fértil, a segunda fase do ciclo menstrual (ou fase secretória), que vai do décimo quarto ao vigésimo oitavo dia, como uma forma preparatória do útero para receber o eventual óvulo fecundado.

A progesterona tem sido um hormônio pouco utilizado na área de gineco-obstetrícia. A forma mais comumente utilizada é a medroxiprogesterona ou progestina, que parece uma progesterona (mas não age como uma progesterona), portanto, é empregada principalmente para tentar preservar o útero das mulheres, que estavam utilizando estrogênios, contra o eventual espessamento produzido por esses últimos hormônios.

Hoje, a progesterona bioidêntica é muito empregada, inclusive pelos ginecologistas, e tem que ser utilizada em doses maiores por via oral, devido à sua biodisponibilidade, já que não passa pela primeira parte da desintoxicação hepática, mas diretamente pela segunda parte, principalmente pelo mecanismo de sulfatação.

A progesterona é muito utilizada no sexo feminino, principalmente como um mecanismo de:

- Proteção óssea por estimular a atividade dos osteoblastos.
- Modulação do estado do humor.
- Diminuição da retenção de água e sal, aumentando a perda de peso.
- Modulação das enzimas esteroidogênicas.

A via de administração preferencial do hormônio bioidêntico é a via transdérmica, porém, existem os hormônios micro-nizados, que também são bioidênticos e utilizados por via oral, mas que normalmente são empregados em concentrações de 10 a 20 vezes maiores do que a progestina, devido à sua biodisponibilidade por desintoxicação hepática.

A progesterona também tem uma atividade recentemente estudada no sexo masculino. Segundo algumas pesquisas recentes, a administração de progesterona em homens com deficiência poderia:

- Modular o estado do humor.
- Inibir ou modular a aromatase.

- Modular a 5-alfa-redutase.

## Estrogênio

Existem três tipos de hormônios estrogênicos: o estradiol, o estriol e a estrona. Tanto os derivados da dehidroepiandrosterona, quanto a própria testosterona, dão lugar à formação desses hormônios. O estradiol é o hormônio mais abundante no sexo feminino durante a época da fertilidade, representando mais de 80% de sua concentração. A menor concentração é a do estriol, relativamente em torno de 10% da estrona.

A estrona é o hormônio mais abundante durante a menopausa, forma-se, principalmente, nas cápsulas suprarrenais e se acumulam no tecido gorduroso.

O estriol é o hormônio menos agressivo para o organismo, o mais seguro para ser utilizado, o menos abundante durante a fase reprodutiva, porém, é o hormônio que representa mais de 90% dos estrogênios durante o período de gravidez.

Para o controle dos sintomas vasomotores, incluem-se ondas de calor, suor, taquicardia e parestesias digitais, e a melhor indicação é a utilização do estradiol.

A estrona é eventualmente utilizada por ser depósito e na expectativa de sua conversão do estradiol. Normalmente, a forma mais utilizada de recomposição hormonal é através dos hormônios biconjugados de 2mg por dia. A via preferencial a ser utilizada é a via sublingual ou a via transdérmica, por serem as vias mais bem absorvidas e por pularem a primeira fase de desintoxicação hepática e não passarem pelo citocromo P450 nos seus diferentes polimorfismos.

Além do controle dos sintomas vasomotores, a utilização dos estrogênios é importante para:

- Preservação da elasticidade e textura da pele.
- Estabilidade do sistema ósseo, principalmente por inibir a atividade osteoclástica.
- Melhora da lubrificação vaginal.
- Estimulação dos diferentes graus de humor.

A utilização do estradiol está muito vinculada aos constantes testes laboratoriais, devido à sua atividade estimulatória,

principalmente nos receptores alfa de mama, dos quais o estriol é o que maior afinidade tem, ficando a estrona em segundo lugar. O estriol não tem afinidade pelo receptor alfa, estimula o receptor beta, que é antimitogênico e tem eventualmente uma atividade antirreceptor alfa, porém, devido ao fato de a mulher na sua fase reprodutiva ter uma maior concentração de estradiol, o efeito bloqueante do estriol não aconteceria nessa fase. É por isso que, quando se faz ou se planeja uma reposição hormonal na mulher na fase do climatério, deve predominar o uso do estriol para produzir um bloqueio do receptor alfa, utilizando o estradiol para a melhora dos sintomas vasomotores dessa paciente.

### **Testosterona**

A testosterona tem um declínio irregular, o primeiro deles acontece em torno dos 35 anos de idade, o segundo aos 45 anos de idade e, posteriormente, assim, vai declinando de forma progressiva até chegar a uma concentração relativamente baixa em pacientes entre a sétima e a oitava década da vida.

A testosterona é produzida em forma circadiana, tendo sua maior concentração na parte da manhã e a menor depois das quatro horas da tarde, até meia-noite, quando novamente começa a ser recomposta dentro do organismo.

A testosterona é um hormônio inativo que, para ser ativado, utiliza uma enzima chamada de 5-alfa-redutase, que dará lugar à formação de 5-hidroxitesterona. Por outro lado, a testosterona pode se aromatizar através de uma enzima denominada de aromatase e dar lugar à formação de estradiol.

A reposição de testosterona deve obrigatoriamente controlar o caminho enzimático que ela está adotando, já que, se existir uma acelerada aromatização, o paciente sofrerá o processo de estrogenização, que está associado com a hipertrofia prostática benigna e com o câncer de próstata. Ao mesmo tempo, ao receber uma grande produção de 5-DHT, o risco mitogênico em nível de células prostáticas, assim como a hipertrofia prostática benigna, também são totalmente fatídicos de acontecer.

A testosterona utilizada é a bioidêntica, que não passa pela

primeira via de desintoxicação hepática, pode ser utilizada por via sublingual ou eventualmente por via transdérmica. Essa última é a mais recomendada entre as terapias de reposição hormonal bioidêntica.

A testosterona também é extremamente útil no sexo feminino, as doses e as concentrações plasmáticas de testosterona na mulher são de 10% das concentrações plasmáticas que existem no homem. As principais funções da testosterona, tanto em homens quanto em mulheres, incluem:

- Aumento do estímulo da libido.
- Aumento da excitabilidade.
- Aumento da massa muscular e diminuição de massa gordurosa.
- Aumento da atividade inotrópica do músculo cardíaco.
- Modulação da síndrome de fadiga crônica.

AMOSTRA  
PARA  
APROVAÇÃO

*bravocomunica*

CAPÍTULO 5

# HORMÔNIOS

## Pregnenolona

À medida que envelhecemos, muitas das condições que se acompanham normalmente são aceitas como um processo inevitável. Assim, temos uma diminuição da capacidade de memória, principalmente dos fatores recentes. Doenças debilitantes como a de Alzheimer, artrites e a doença arterial coronariana jogam um papel predominante no processo do envelhecimento.

A pregnenolona é um precursor de praticamente todos os hormônios que acontecem dentro do organismo, incluindo a dehidroepiandrosterona, a progesterona, o estrogênio, a testosterona e o cortisol.

A pregnenolona é sintetizada diretamente do colesterol e é responsável por diferentes funções no nosso organismo. Em torno dos 75 anos de idade, a produção corporal desse hormônio tem declinado em torno de 60%, e os níveis dos hormônios pelos quais a pregnenolona é a precursora também têm diminuído.

Tanto os homens quanto as mulheres, hoje, tentam utilizar tratamentos com hormônios bioidênticos para tentar encontrar um equilíbrio hormonal dentro do organismo. Assim, existe uma restauração de estrogênio, progesterona ou testosterona, às vezes DHEA, usando moléculas que são idênticas aos hormônios que existem dentro do organismo.

A pregnenolona é uma molécula idêntica à pregnenolona que existe no organismo, a matéria-prima da qual é criada é a dioscorea ou o Yam Mexicano.

### **Aumento da memória e cognição**

Aumentar os níveis de acetilcolina, aumentando a neurogênese e a regulação do ácido gama-aminobutírico (GABA) é um dos caminhos pelo qual a pregnenolona pode ajudar a melhorar a memória e a função cognitiva. A acetilcolina é um neurotransmissor crítico que ajuda as células neuronais a comunicarem-se. Muitas medicações para a doença de Alzheimer trabalham inibindo a destruição de acetilcolina. Em um estudo francês, pesquisadores descobriram que a infusão de sulfato de pregnenolona em cérebros de ratos aumentou a liberação de acetilcolina em 50%, melhorando a atividade cog-

nitiva e a capacidade de reconhecer o meio ambiente.

Os neurônios são células que recebem ou mandam sinais elétricos de diferentes partes do corpo, controlando todas as funções. A neurogênese nos dá a esperança de que aquelas doenças crônicas debilitantes, como de Alzheimer, Hampton e Parkinson, possam ter alguma expectativa.

É importante, também, estabelecer que a neurogênese é sensível às influências hormonais, os pesquisadores examinaram o efeito da pregnenolona na neurogênese em ratos jovens e adultos. A infusão com pregnenolona aumentou o crescimento neurológico, tanto em ratos de três como nos de vinte meses. Os pesquisadores concluíram que a pregnenolona poderia prevenir a aparência de distúrbios associados à cognição do envelhecimento.

O GABA é outro neurotransmissor envolvido na função cognitiva. É um neurotransmissor inibitório que ajuda o relaxamento e o sono. O GABA age como um equilibrador para o cérebro, ajudando a encontrar um ponto de equilíbrio, de excitação e de inibição. A pregnenolona pode inibir ou aumentar a atividade dos receptores GABA, favorecendo, assim, a modulação do sistema nervoso.

### **Controle na fadiga e estresse**

O excessivo estado de estresse pode levar a sérias consequências na saúde, como hipertensão, aumento da fadiga e uma diminuição do sistema imunológico. Essas são algumas das condições causadas por altos níveis de estresse. A pregnenolona joga um papel importante na resposta ao estresse. Numa pesquisa realizada com um grupo de psicólogos da área industrial, foi observado que ela aumenta a performance no trabalho para estudantes e trabalhadores. Entretanto, a pregnenolona ajuda aos grupos a aprenderem e a lembrar tarefas difíceis. A pregnenolona não somente aumentou a performance no trabalho, como também ajudou a melhorar a sensação de bem-estar nos indivíduos submetidos ao estudo.

Durante períodos de estresse, a liberação dos hormônios adrenais aumenta. Esse aumento tem sido associado com o aumento de fadiga em piloto de aviões das forças armadas, resultando em uma diminuição da performance, e nesse mesmo estudo, os pilotos sob estresse foram administrados com

50mg de pregnenolona, onde tiveram melhora da performance e não apresentaram efeitos colaterais.

### **Alívio dos sintomas das artrites**

Quando os níveis de energia estão elevados, as artrites talvez se apresentem em muitos pacientes no processo do envelhecimento, inibindo as atividades que podiam realizar durante sua juventude. Muitos estudos têm reportado os efeitos benéficos da pregnenolona nas artrites reumatoides.

Em um estudo do uso da terapia de pregnenolona em artrites reumatoides, seis de onze pacientes mostraram uma moderada melhora nas dores articulares e na mobilidade articular. Numa pessoa que tinha sofrido por artrite reumatoide e que não respondia às medicações tradicionais, a terapia de pregnenolona resultou numa dramática resposta dentro dos primeiros três dias do início da terapia. Esse paciente recebia doses diárias intramusculares de 300mg de pregnenolona por 4 semanas, seguidas por uma manutenção semanal de 200mg.

### **Modulação do colesterol**

A doença arterial coronariana acontece quando as artérias que recebem o fluxo sanguíneo no coração incluem uma condição resultante do crescimento de placas ateromatosas no endotélio das paredes das artérias. O excesso de colesterol e a hipercolesterolemia pode contribuir para a formação da placa ateromatosa nas artérias. A restauração de hormônios, como a pregnenolona a níveis normais, tem mostrado diminuir o colesterol.

Um estudo onde os pacientes receberam pregnenolona, DHEA, gel estrogênico, gel de progesterona e gel de testosterona, corrigiu os níveis elevados de colesterol. O colesterol no início do estudo foi de 263mg por decilitro, que foi reduzido a 187.9mg por decilitro, após o tratamento. O estudo sugeriu que quando os hormônios se encontram em proporções ótimas, a tendência do organismo é manufaturar em condições normais os níveis de colesterol.

### **Modulação da depressão**

As medicações antidepressivas não somente estão asso-

ciadas com efeitos colaterais como com a perda da libido, o ganho de peso, a constipação e a insônia, têm, ainda, um efeito relativamente moderado, que causa depressão ou ansiedade.

Vários estudos têm demonstrado que a deficiência de pregnenolona pode estar relacionada à depressão. Em um estudo em particular, pacientes que tinham depressão ou um histórico de depressão tinham níveis significativamente menores de pregnenolona do que os indivíduos saudáveis.

Pacientes com depressão ativa também tinham menores concentrações de pregnenolona, comparados com aqueles pacientes que tinham uma história prévia de depressão.

Nos estudos sobre a efetividade de pregnenolona no tratamento da depressão, apesar de serem poucos, trabalhos clínicos prévios têm demonstrado que doses diárias de 25 a 75mg aumentam a sensação de bem-estar nesses pacientes.

Atualmente, sabemos como a pregnenolona pode vir a ajudar e a prevenir ou diminuir muitos dos efeitos associados ao envelhecimento. Em alguns, a melhora da memória, o aumento no nível de energia e a melhora do humor podem ser algumas das características associadas à administração da pregnenolona. Para outros, essa administração pode funcionar como profilático no início da doença de Alzheimer, nas artrites e na doença arterial coronariana.

Estudos científicos demonstraram que a pregnenolona tem a capacidade de melhorar uma série de condições da saúde em um período relativamente curto de tempo. Apesar de ser considerada segura em altas doses, a única forma de determinar a dose apropriada é através de medições diárias.

## **Tireoide**

A tireoide é um hormônio que está localizado na parte anterior do pescoço e tem como função principal modular a atividade metabólica do organismo, participando das sínteses e do efeito catabólico em cima dos carboidratos, lipídios e proteínas. A ativação dela é realizada pela liberação em nível hipotalâmico do hormônio liberador de tirosina, TRH, que produzirá o TSH em nível da hipófise, liberará o TRH, que liberará o TSH em nível do hipotálamo, e no hipotálamo, o TSH ativará o

hormônio tireoidiano, que converterá o T4 em T3, e este T3 ativará os receptores periféricos.

O hipotireoidismo é uma doença, hoje, bastante comum, o pedido do TSH é praticamente um exame de rotina.

Temos dois tipos de hipotireoidismo mais frequentes enfrentados:

**1) Hipotireoidismo subclínico** – onde o paciente apresenta TSH alto, T4 normal e anticorpos antitireoidianos. A maioria dos pacientes com hipotireoidismo subclínico tende-se a normalizar em períodos relativamente curtos de tempo, muitas vezes sem a administração de T4. Muitos dos pacientes que apresentam hipotireoidismo subclínico podem ter alterações na atividade da enzima 2.5-deiodinase, que depende do selênio e do hormônio tireoidiano. Quando existe uma deficiência subclínica de selênio e de zinco, a 2.5-deiodinase ativada é independente desses dois minerais, que cede lugar à produção do T3 reverso. O T3 reverso, muitas vezes, modula o TSH, mas eventualmente, pode não melhorar os sintomas do paciente, por ter um baixo efeito em nível dos hormônios dos receptores periféricos.

**2) Hipotireoidismo clínico** – encontrado naqueles pacientes que se apresentam com TSH alto, T4 baixo e, eventualmente, com uma titulação elevada de anticorpos antitireoidianos, que se classifica nos grupos das tireoides. Esse tipo de paciente precisa da reposição de T4 por períodos muito mais prolongados de tempo.

Em ambos os grupos, há predomínio da inversão com o aumento de T3 reverso, que pode ser medido laboratorialmente. Eventualmente, sugere-se a necessidade de ser usado, por curtos períodos de tempo, o T3 no lugar do T4. Normalmente, o T3 é muito mais ativo do que o T4, é o único que tem receptores celulares associados ao hormônio tireoidiano, portanto, as doses têm que ser tituladas com muito cuidado para evitar desencadeamento de quadros de hipotireoidismo iatrogênico.

O uso indiscriminado de iodo recomendado em alguns movimentos médicos não tem adequação científica, exceto em pacientes nos quais eventualmente exista uma clara e evidente deficiência de iodo. Para isso, é administrado ao paciente 50mg de solução lugol em jejum, medindo a concentração de iodo na urina.

Pacientes que são deficientes em iodo terão valores de iodo plasmáticos normais ou baixos após 24 horas de sua administração e coleta na urina. Os pacientes que são normais, terão concentrações extremamente altas do iodo na urina, indicando que este iodo é desnecessário e, portanto, que foi eliminado do organismo para evitar eventual acúmulo e eventuais efeitos colaterais.

Algumas drogas podem interferir na atividade da tireoide e simular quadros de hipotireoidismo, é o caso do uso da amiodarona e das isoflavonas. Nos casos dos pacientes que estão utilizando qualquer uma dessas medicações ou suplementos, deve ser feita a avaliação das concentrações fosfáticas do iodo, que podem estar interferindo na bomba do hormônio tireoidiano no seu funcionamento.

Sem dúvida, o hipotireoidismo é uma forma de reduzir a atividade metabólica do organismo, favorecendo, principalmente, o ganho de peso na maior parte dos pacientes que são submetidos a esse tipo de patologia.

### **Cortisol**

Único hormônio que tem a opção de aumentar como parte da resposta do organismo de enfrentar uma situação de risco.

AMOSTRA  
PARA  
APROVAÇÃO

*bravocomunica*



## CAPÍTULO 6

# MARCADOR BIOLÓGICO NÃO HORMONAL DE ENVELHECIMENTO

## Cérebro

É um marcador biológico associado ao processo de envelhecimento. É importante lembrar que as células neuronais não têm o telômero depois do nascimento.

O telômero se divide intraútero, por isso, nascemos com vários trilhões de células neuronais, que só atingirão sua maturidade, em torno de 10 bilhões de células, na terceira década da vida.

A partir da terceira década da vida, perdemos de 10.000 a 100.000 células todos os dias, em caráter irreversível. O aumento ou a disfunção da perda vai ser determinado pelos fatores de riscos endógenos e exógenos que possam influenciar positivamente ou negativamente na qualidade de vida do paciente.

O cérebro tem um mecanismo de modulação de sua própria destruição, denominado de apoptose, que é induzida pela liberação de uma enzima chamada caspase, que inibe a atividade mitocondrial, diminui ou anula a produção de energia, o que leva à morte celular. Essa morte celular, insistimos, é altamente programada. Um dos fatores mais importantes que aceleram a morte celular é o fato de que o cérebro é o órgão mais rico em ácidos graxos poli-insaturados, portanto, ele sofre um processo de peroxidação lipídica, não sempre possível de ser controlada pelas concentrações de glutathione peroxidase ou catalase intracerebral. E em segundo lugar, o cérebro é o órgão mais rico em ferro livre, que aumenta a produção de radicais hidroxilas, onde, sabidamente, não temos um sistema antioxidante endógeno com a capacidade de inibi-lo.

A profilaxia da atividade cerebral, a partir dos 30 anos de idade, é muito importante, devendo, também, ser repensada a conduta feita no combate ao colesterol. Níveis muito baixos de colesterol diminuem a capacidade de comunicação elétrica entre as células neuronais, além de diminuírem o potencial e a capacidade de produção de hormônios dentro do organismo. Alguns autores acreditam que o aumento do colesterol em pacientes com risco de doença cardiovascular pode ser uma forma do organismo reclamar de um déficit na produção normal dos hormônios, tanto do sexo feminino, quanto do sexo masculino.

Vale lembrar que, como não existe mais a inibição do telômero, é importante preservar as células neuronais. As células neuronais só morrem quando o corpo neuronal é atingido. Quando os axônios e os dendritos são atingidos, as células neuronais têm a capacidade de não os formar e de manter o estímulo neuronal entre as células adjacentes.

A profilaxia também é recomendada a partir dos 30 anos de idade com a administração dos ácidos ômega-3 e 6, que são importantes para modular a reação inflamatória cerebral, assim como manter os níveis intracerebrais de ferro dentro dos valores mais baixos possíveis para tentar diminuir a produção exagerada do radical hidroxila.

Vários tipos de agentes antioxidantes têm se mostrado sensíveis em controlar o excesso de produção de radicais livres, como é o caso do picnogenol, do resveratrol, da vitamina C e do ácido alfa-lipoico, que podem ser utilizados concomitantemente ou eventualmente em forma isolada, visto que a maioria dos citados tem a capacidade de autorregenerar-se e/ou, por sua hidrossolubilidade, de ser eliminada rapidamente pela urina.

AMOSTRA  
PARA  
APROVAÇÃO

*bravocomunica*

AMOSTRA PARA APROVAÇÃO



## CAPÍTULO 7

# SUBSTITUIÇÃO HORMONAL BIOIDÊNTICA

Antes de os hormônios sintéticos e não humanos serem de uso comum, não havia necessidade de um termo como bioidêntico. Para efeitos, os hormônios bioidênticos são definidos como hormônios idênticos em estrutura aos hormônios humanos. No entanto, quando os médicos começaram a prescrever hormonas a mulheres na pós-menopausa, as limitações de produção, como a fraca biodisponibilidade da progesterona oral, fizeram com que as hormonas bioidênticas não fossem uma opção. O fato de os análogos hormonais sintéticos e os hormônios não humanos serem patenteáveis, de produção relativamente barata, eficazes e aparentemente muito seguros levou à sua aceitação como padrão para a suplementação hormonal.

Os estrogênios equinos conjugados (CEE) tornaram-se um tratamento popular para os sintomas da menopausa após o livro de 1968, *Feminine Forever*. Com o tempo, porém, o uso contínuo de estrogênio sem oposição levou a um aumento na incidência de câncer endometrial. Isto resultou na adição de análogos sintéticos da progesterona, como o acetato de medroxiprogesterona (MPA), para suprimir o crescimento endometrial e opor-se aos efeitos do estrogênio. O MPA foi e ainda é muito eficaz na supressão do crescimento endometrial, mas as suas interações com os receptores de progesterona no coração e no tecido ósseo de mulheres na pós-menopausa passaram despercebidas. Embora pequenos ensaios clínicos e estudos *in vitro* indicassem que o AMF (Acetato de Medroxi-progesteron) não era equivalente à progesterona, só quando grandes ensaios clínicos relataram que a combinação de CEE e AMF aumentava o risco de ataque cardíaco, acidente vascular cerebral e câncer em mulheres pós-menopáusicas é que a substituição hormonal realmente foi ao microscópio.

Embora a combinação da CEE e da MPA fosse a campeã da substituição hormonal, alguns pensadores inovadores sugeriram que as hormonas bioidênticas poderiam ser mais seguras e mais eficazes do que as moléculas não humanas ou sintéticas. O mais influente foi o falecido John R. Lee, MD, que, além de defender a progesterona bioidêntica como o progestágeno ideal, também cunhou o termo dominância do estrogênio. A produção errática de estrogênio combinada com níveis médios mais elevados de estrogênio são características

reconhecidas da perimenopausa, produzindo uma condição de excesso funcional de estrogênio, agora comumente chamada de dominância de estrogênio na comunidade da medicina complementar. Lee dedicou a sua carreira a educar as mulheres e os profissionais de saúde sobre os benefícios do uso de creme de progesterona para corrigir este desequilíbrio durante a perimenopausa e depois dela.

Enquanto isso, outro inovador, Jonathan Wright, MD, avaliou as opções das mulheres para reposição de estrogênio. Depois que a menstruação cessa e a menopausa começa, os níveis de estrogênio começam a diminuir. Em busca de opções mais seguras de estrogênio, Wright revisou a pesquisa sobre câncer de mama feita por Henry Lemon, MD, na década de 1960. Lemon estudou o estriol, o mais fraco dos três principais estrogênios endógenos, e descobriu que mulheres com câncer de mama tinham números de estriol urinário significativamente mais baixos do que controles saudáveis. A pesquisa de Lemon fez Wright pensar que a combinação de estriol com estradiol poderia proteger contra o câncer. Ele colocou essa ideia em prática e criou o BiEst (bi-estrogênio) e o TriEst (tri-estrogênio). BiEst e TriEst podem ser compostos em cápsulas, cremes, géis e formas de trocisco (pastilhas) – BiEst geralmente em uma proporção de estriol para estradiol de 80:20 e TriEst em uma proporção de estriol para estradiol de 80:10 – proporção de estrona. O uso de BiEst e TriEst é comum na medicina complementar e, em alguns círculos, tornou-se a definição de fato de reposição hormonal bioidêntica (BHRT).

Depois que BiEst e TriEst fizeram incursões nos regimes de reposição hormonal, o debate sobre as formas mais seguras e eficazes de reposição hormonal começou a esquentar.

### **Reposição Hormonal Bioidêntica (BHRT)**

O termo reposição hormonal bioidêntica tem sido interpretado de diversas maneiras. Alguns sugerem que a BHRT é a prática de individualizar a terapia hormonal (combinando doses hormonais individualizadas), mas a interpretam mais corretamente como o uso de hormônios que são estruturalmente idênticos aos hormônios endógenos. Portanto, o princípio fundamental da TRH (Terapia de Reposição Hormonal) é o uso de hormônios bioidênticos. No entanto, existem dois outros

princípios que os profissionais da medicina complementar geralmente aderem ao prescrever reposição hormonal bioidêntica. Cada um desses três princípios será tratado com algum detalhe. Eles são os seguintes:

- Use hormônios de estrutura idêntica aos hormônios endógenos.
- Otimize a administração hormonal: métodos de administração não oral podem ser preferíveis para estrogênios.
- Use doses que imitem níveis fisiologicamente normais.

Para compreender a teoria e a importância destes princípios, é essencial ter conhecimento das pesquisas que compararam os vários produtos hormonais.

Por definição, o termo bioidêntico significa idêntico à vida – isto é, hormônios idênticos aos encontrados na vida (nesse caso, humanos). Literalmente, então, a reposição hormonal bioidêntica inclui todos os hormônios idênticos aos humanos, não apenas produtos hormonais compostos como BiEst, TriEst e progesterona. Por exemplo: os adesivos orais de progesterona micronizada e 17-beta estradiol são considerados bioidênticos porque são estruturalmente idênticos aos hormônios humanos. Uma discussão sobre as diferenças clinicamente relevantes entre hormônios bioidênticos e não bioidênticos/sintéticos ilustra o motivo de o uso de hormônios bioidênticos ser considerado mais benéfico.

## **Progesterona**

### **Progesterona versus análogos sintéticos da progesterona**

Quando ficou claro que os estrogênios sem oposição aumentavam o risco de câncer endometrial em mulheres na pós-menopausa, o MPA e outros análogos sintéticos da progesterona foram adicionados para suprimir o crescimento endometrial induzido pelo estrogênio. Na época, a progesterona oral era pouco absorvida e não era uma opção. Somente no final do século 20 é que a micronização da progesterona em partículas com menos de 10 microns de tamanho levou ao aumento da área de superfície, melhor dissolução e melhor absorção intestinal, tornando a progesterona oral uma terapia hormonal viável.

Ao longo dos anos, vários artigos científicos usaram a palavra “progesterona” como um termo genérico que incluía análogos sintéticos da progesterona, bem como progesterona. Esta deturpação da progesterona criou confusão tanto para investigadores como para médicos, pois sugeria que os análogos sintéticos da progesterona tinham o mesmo efeito nos receptores de progesterona que a progesterona. Existem cenários clínicos que sugerem fortemente o contrário. Por exemplo, o MPA é considerado teratogênico e é contraindicado nos primeiros 4 meses de gravidez. Em contraste, supositórios vaginais de progesterona são frequentemente usados no primeiro trimestre para sustentar a gravidez. É evidente que as duas moléculas têm efeitos muito diferentes nas mulheres em idade fértil e seria razoável esperar que tivessem outras diferenças. Infelizmente, foram considerados suficientemente equivalentes para que o AMF fosse amplamente recomendado como reposição hormonal em mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa. Eventualmente, problemas com MPA foram expostos nestas populações, particularmente nas áreas de saúde cardiovascular e cânceres relacionados com hormonas.

### **Doença cardiovascular**

Para examinar os efeitos cardiovasculares do AMF, as mulheres em terapia com estrogênio combinada com AMF foram comparadas com aquelas que receberam estrogênio combinado e progesterona micronizada oral (OMP). O estudo de intervenções com estrogênio/progestina na pós-menopausa (PEPI) encontrou níveis significativamente elevados de CEE oral do marcador inflamatório proteína C reativa (PCR), independentemente de o CEE ter sido sem oposição, combinado com MPA ou combinado com OMP. No entanto, o CEE combinado com o MPA elevou a PCR significativamente mais do que o CEE sozinho ou em combinação com o OMP.

O ensaio PEPI também descobriu que os aumentos nos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) decorrentes da suplementação oral de estrogênio foram preservados quando o OMP foi usado, mas não quando o MPA foi o análogo da progesterona de escolha.

O AMF também interfere nos benefícios dos estrogênios no

vasoespasmos coronarianos e na isquemia miocárdica induzida pelo exercício. Em mulheres jovens, a administração aguda de AMF anula os efeitos benéficos de vasodilatação dependentes do endotélio do estradiol. Em contrapartida, o uso de OMP mantém os efeitos cardioprotetores dos estrogênios.

Uma revisão da literatura científica até a data, mostra que o OMP, mas não o MPA, preserva os efeitos cardiovasculares benéficos dos estrogênios sem efeitos negativos observáveis.

## **Câncer**

Embora a proliferação das células da mama e, portanto, o potencial para danos no ADN, aumente na fase lútea, quando os níveis de progesterona estão no seu pico, as evidências até a data não indicam que a progesterona aumente o risco de câncer de mama. Um estudo francês com 1.150 mulheres com mamas fibrocísticas não observou aumento do risco de câncer de mama em mulheres que utilizavam progesterona tópica. Na verdade, o estudo mostrou que o risco de câncer de mama diminuiu significativamente quando a progesterona tópica foi combinada com a progesterona oral (RR = 0,5 em comparação com não usuárias). Além disso, um estudo prospectivo francês com mais de 50.000 mulheres descobriu que o risco relativo (RR) de câncer de mama, quando os estrogênios foram combinados com AMF foi de 1,4, mas o RR caiu para 0,9 quando foi utilizado OMP em vez de AMF. Outro estudo descobriu que pacientes com câncer de mama com níveis mais elevados de progesterona endógena no momento da cirurgia tiveram sobrevida significativamente melhor aos 18 anos de acompanhamento.

Uma revisão da Maturitas sobre a progesterona relatou que “a progesterona é capaz de neutralizar a proliferação de células epiteliais mamárias humanas induzida pelo estrogênio”. Em contraste, as mulheres na pós-menopausa que usaram MPA relataram proliferação e densidade celular significativamente maiores do que as mulheres tratadas apenas com estrogênio ou aquelas que não receberam tratamento. Por outras palavras, a progesterona parece reduzir a proliferação de células do câncer de mama enquanto o MPA a alimenta.

## Densidade óssea

Nem os análogos sintéticos da progesterona nem a progesterona apresentam benefícios demonstráveis na densidade óssea. Um estudo de 3 anos com creme de progesterona, 20mg por dia, não conseguiu demonstrar qualquer benefício da progesterona versus placebo nos marcadores de densidade óssea. Um estudo realizado por Leonetti, em 1999, também não encontrou benefício do creme de progesterona na densidade óssea após 1 ano. No entanto, o uso de um contraceptivo AMF injetável de ação prolongada em mulheres jovens diminuiu significativamente o osso lombar após 2 anos. Estes dados preliminares sugerem que, embora a progesterona não tenha nenhum benefício na densidade óssea, o AMF pode, de fato, ter um efeito negativo.

## Outros casos

Como o objetivo da adição de AMF à terapia com estrogênio era prevenir a hiperplasia endometrial, é importante considerar os efeitos da progesterona no endométrio. A revisão de Fitzpatrick sobre o OMP concluiu que ele é tão eficaz quanto outro análogo sintético da progesterona, a noretisterona (noretindrona), no tratamento da hiperplasia endometrial. Os resultados do ensaio PEPI confirmaram que o uso de OMP cíclico com CEE foi tão eficaz quanto o MPA cíclico na proteção do endométrio contra hiperplasia. Em 2005, um pequeno ensaio cruzado de 1 ano realizado por Leonetti et al. descobriu que 20mg de creme de progesterona administrado duas vezes ao dia durante 6 meses protegeu o endométrio tão eficazmente quanto 2,5mg de MPA administrado diariamente durante 6 meses, quando combinado com 0,625mg de CEE diariamente. O estudo Leonetti não encontrou diferença estatisticamente significativa entre o AMF e o creme de progesterona no que diz respeito à produção de uma biópsia endometrial atrófica, uma biópsia endometrial proliferativa ou sangramento vaginal durante os 6 meses de cada combinação. Apesar destes resultados positivos, a segurança e eficácia do creme de progesterona na prevenção da hiperplasia endometrial permanece obscura.

A progesterona exerce um efeito neuroprotetor ao defender as células cerebrais da toxicidade do glutamato. Em contraste,

o MPA não só falha na proteção contra a toxicidade do glutamato, como também diminui os efeitos neuroprotetores do estrogênio.

Finalmente, Holtorf relatou, em sua revisão sobre a reposição hormonal bioidêntica, que 65% das mulheres achavam que uma combinação de reposição hormonal contendo progesterona era melhor do que a reposição hormonal contendo MPA.

Em resumo, o OMP parece proteger o endométrio tão eficazmente quanto os análogos sintéticos da progesterona, quando administrado em doses diárias contínuas de 100mg ou cíclicas diárias de 200mg (12 dias por mês) com doses de estrogênio comumente prescritas (por exemplo, CEE 0,625mg). Análogos sintéticos da progesterona como o MPA, quando administrados em combinação com estrogênio, estão associados a um risco aumentado de doenças cardiovasculares e câncer de mama, e demonstraram diminuir os benefícios protetores dos estrogênios no cérebro. A progesterona bioidêntica é mais bem tolerada e tem menos potencial de causar danos do que os análogos sintéticos da progesterona e deve, portanto, ser considerada o progestágeno de escolha na terapia de reposição hormonal de longo prazo.

## Estrogênios

### CEE versus estradiol

Os estrogênios equinos conjugados contêm uma miríade de estrogênios, incluindo estrona, sulfato de estrona, estradiol e uma variedade de estrogênios e metabólitos androgênicos idênticos aos humanos e não idênticos aos humanos. A investigação em animais demonstrou que o metabólito 4-hidroxiéquilenina da CEE é mais mutagênico do que o seu equivalente humano, a 4-hidroxiestrona. Da mesma forma, a investigação celular descobriu que o metabólito equino 4-hidroxiéquilenina induziu consideravelmente mais danos no DNA e apoptose em células de câncer de mama do que a 4-hidroxiestrona (4-OHE).

O Estudo da Iniciativa de Saúde da Mulher, em 2003, encontrou um aumento de 40% no número de acidentes vasculares cerebrais entre usuárias de estrogênios equinos conjuga-

dos. Embora faltem dados sobre os efeitos cardiovasculares a longo prazo do estradiol, as comparações do estradiol transdérmico com o CEE oral mostraram que o estradiol transdérmico tem efeitos cardiovasculares neutros ou favoráveis em comparação com o CEE oral. E, dado o seu maior potencial de mutagenicidade, parece prudente evitar compostos de estrogênio não humano como o CEE.

## **Estriol**

O estriol é o principal estrogênio nos compostos BiEst e TriEst e é indiscutivelmente o mais controverso dos hormônios bioidênticos. O estriol, diferentemente da estrona, não se converte em estradiol, liga-se muito fracamente aos receptores de estrogênio e é rapidamente excretado. Teoricamente, isso torna o estriol mais seguro que o estradiol ou a estrona. A investigação também demonstrou que o estriol ativa seletivamente o receptor beta de estrogênio, que tem um efeito antiproliferativo. Mesmo grandes doses orais de estriol não resultaram em aumento dos níveis séricos de estradiol, estrona ou suas formas sulfatadas. Os pesquisadores propuseram que o estriol, quando combinado com o estradiol, atua como um antiestrogênio e efetivamente regula negativamente os efeitos dos estrogênios mais fortes. No entanto, faltam estudos clínicos para apoiar esta descoberta. Existem numerosos estudos que atestam o valor do estriol numa variedade de condições, incluindo a esclerose múltipla.

O estriol intravaginal tem sido utilizado com sucesso para tratar incontinência urinária, atrofia urogenital e infecções recorrentes do trato urinário em mulheres na pós-menopausa. Em um ensaio randomizado controlado por placebo com 88 mulheres na pós-menopausa, 68% do grupo do supositório vaginal de estriol apresentou melhora subjetiva nos sintomas de atrofia urogenital, em comparação com apenas 16% do grupo placebo.

Um estudo sueco de caso-controle descobriu que o estriol não conseguiu reduzir o risco de fratura de quadril em comparação com o “nunca uso” de hormônios. No entanto, um pequeno estudo japonês com 12 mulheres idosas, que receberam 2mg de estriol diariamente, durante 30 semanas, concluiu que o estriol ajudou a inibir a reabsorção óssea em comparação

com nenhuma terapia hormonal. A melhora da densidade óssea ocorreu no grupo do estriol, e o estudo mostrou que o estriol não teve efeitos negativos sobre os lipídios. Na verdade, os usuários de estriol tiveram um aumento não significativo no HDL.

O exame do endométrio em usuárias de estriol oral em comparação com controles não tratados na pós-menopausa não encontrou diferenças na histologia endometrial, mas observou um aumento estatisticamente significativo na incidência de pólipos em usuárias de estriol. A espessura endometrial média no grupo estriol foi de 3,0mm versus 2,4mm no grupo controle não tratado.

Em um estudo de 12 meses com estriol oral 2mg por dia, todas as 68 mulheres apresentavam histologia endometrial e ultrassonografia mamária normais após a conclusão do estudo. No entanto, um estudo sueco de caso-controle descobriu que as mulheres que tomavam 1 a 2mg de estriol por via oral, diariamente, durante pelo menos 5 anos, tinham 3 vezes mais probabilidade de desenvolver câncer do endométrio do que as mulheres que nunca tinham utilizado estrogênios. O excesso de risco relativo desapareceu rapidamente após a interrupção da terapia. Não houve risco aumentado associado ao uso de estriol vaginal.

Um grande estudo finlandês comparou a incidência de câncer de mama em mulheres que tomavam estriol oral, estrogênios vaginais e estradiol oral ou transdérmico. Nem o estriol oral nem os estrogênios vaginais foram associados a qualquer aumento no risco de câncer de mama.

Comumente usado na Europa e no Japão, a diminuição da afinidade que o estriol tem pelos receptores de estrogênio, combinada com o fato de ser um metabólito final, teoricamente torna o estriol mais seguro do que o estradiol ou a estrona. Dito isto, o estriol não pode ser considerado completamente isento de riscos, dada a sua capacidade demonstrada de estimular o crescimento endometrial.

Outro princípio comumente aplicado da BHRT é a preferência pela administração de hormônios para imitar a produção hormonal endógena. Em termos práticos, isto significa administrar hormonas através de métodos não orais. Quan-

do os hormônios são liberados endogenamente, eles entram diretamente na corrente sanguínea para distribuição aos tecidos. Em contraste, os hormônios administrados por via oral sofrem metabolismo de primeira passagem significativo pelo fígado, resultando na formação de muitos metabólitos indesejáveis. Isto é particularmente preocupante com os estrogênios orais, uma vez que alguns metabólitos do estrogênio têm sido associados ao aumento da incidência de cânceres relacionados com hormonas.

### **Estrogênios orais versus transdérmicos**

A maioria das pesquisas compara o estradiol transdérmico ao CEE oral, o estrogênio oral mais comumente usado. No entanto, como o CEE contém numerosos metabólitos de estrogênio bioidênticos humanos e bioidênticos não humanos, ele não pode ser diretamente comparado ao estradiol transdérmico. Contudo, alguns estudos fornecem perspectivas sobre as vantagens da administração transdérmica em relação aos estrogênios administrados por via oral.

#### ***“O estradiol + progesterona transdérmico poderia ser uma TRH pós-menopausa mais segura?”***

L’Hermite et al. apresentam um argumento convincente a favor do estradiol transdérmico. Eles descrevem um estudo que descobriu que o estradiol oral levou a um aumento de 10 vezes nos metabólitos potencialmente tóxicos, juntamente com outro que descobriu que os estrogênios orais resultaram em um aumento na incidência de câncer de mama em comparação com o estradiol transdérmico.

O estradiol oral suprime significativamente os níveis do fator de crescimento da insulina (IGF-1), enquanto nem o estradiol transdérmico nem o intranasal tem qualquer efeito sobre o IGF-1. Modelos animais sugerem que a reposição de IGF-1 empobrecido reverte as alterações relacionadas com a idade.

A análise dos dados do Million Women Study descobriu que o risco de doenças da vesícula biliar é significativamente menor para mulheres que tomam estradiol transdérmico em comparação com estradiol oral.

Mulheres que tomam estrogênios orais apresentam maior reatividade plaquetária em comparação com mulheres que

AMOSTRA PARA APROVAÇÃO

tomam estrogênios transdérmicos. O estradiol oral aumenta a coagulabilidade e a inflamação, conforme medido pelos níveis séricos de PCR, enquanto o estradiol transdérmico não tem efeito. O CEE oral aumenta significativamente a metaloproteinase da matriz (MMP-9), que desempenha um papel significativo na mecânica da ruptura da placa aterosclerótica. O estradiol transdérmico não afeta a MMP. Os resultados de um estudo de coorte, prospectivo francês, com mais de 80.000 mulheres, revelaram que a utilização de estrogênios transdérmicos, isoladamente ou em combinação com progesterona, não causou um risco aumentado de trombose. O mesmo estudo descobriu que os estrogênios orais estavam associados a um risco aumentado de trombose.

Em resumo, a administração transdérmica de estrogênios parece benéfica para reduzir o risco de inflamação e hipercoagulabilidade, e pode também diminuir o risco de câncer, mas faltam estudos a longo prazo. Até o momento, não há pesquisas que indiquem se os riscos associados aos CEE orais também estão ligados aos produtos orais compostos BiEst (estriol + estradiol) e TriEst (estriol + estrona + estradiol).

### **Progesterona oral versus transdérmica**

Embora o estradiol transdérmico seja claramente preferível ao CEE oral, as vantagens da progesterona transdérmica são menos claras. Um artigo de Leonetti de 2003 descobriu que o creme de progesterona tinha um efeito antiproliferativo no endométrio estimulado por estrogênio, mas esses resultados não foram confirmados por outros pesquisadores. Na verdade, um estudo anterior realizado por Wren descobriu que a progesterona transdérmica administrada em doses de 16mg, 32mg ou 64mg não proporcionava proteção contra a proliferação endometrial causada pelo estradiol transdérmico. Uma atualização clínica de 2005 feita por Wren concluiu que a progesterona transdérmica não era melhor que o placebo no que diz respeito ao alívio dos sintomas ou aos marcadores bioquímicos. Em contraste com a descoberta de Wren de que a progesterona transdérmica fornece hormônio inadequado ao tecido, Hermann et al. compararam a exposição à progesterona de um creme de progesterona vendido sem prescrição médica (OTC) com o OMP. Eles não encontraram diferenças na expo-

sição à progesterona de 24 horas entre o creme de progesterona e a progesterona oral (medida pela área sob a curva de amostras de sangue total), indicando que os níveis de progesterona no sangue total de um creme de progesterona OTC são equivalentes aos alcançados da OMP. No entanto, o estudo de Hermann não comparou os efeitos clínicos da progesterona transdérmica versus oral. Do ponto de vista da preferência do paciente, o creme de progesterona é preferido em relação ao MPA oral em 77% dos pacientes.

A progesterona micronizada oral pode ter benefícios não encontrados na progesterona transdérmica. Altos níveis de metabólitos biologicamente ativos são formados a partir da progesterona administrada por via oral. Esses metabólitos (pregnanolona, alopregnanolona hidroxipregnanolona) têm propriedades sedativas e ansiolíticas úteis e exercem um efeito semelhante ao barbitúrico nos receptores GABA. Um pequeno ensaio de 6 meses com OMP na hora de dormir melhorou objetiva e subjetivamente o sono, enquanto o AMF não. Não está claro se níveis igualmente elevados de metabólitos ativos são formados quando a progesterona é usada topicamente.

Em resumo, a investigação atual indica que a administração oral de CEE está associada a um maior potencial de danos em comparação com o estradiol transdérmico. Os estrogênios orais sofrem metabolismo de primeira passagem pelo fígado, produzindo metabólitos de estrogênio que podem se acumular e aumentar o risco de coagulação e câncer. Até o momento, não existem estudos comparando as formas transdérmica e oral de BiEst e TriEst.

O OMP pode ser utilizado com vantagem, pois os metabólitos produzidos a partir do metabolismo de primeira passagem possuem propriedades sedativas e ansiolíticas. Resta saber se a progesterona tópica compartilha o mesmo perfil de segurança e eficácia que o OMP.

### **Uso de doses fisiológicas**

A maioria dos prescritores de BHRT concorda que doses fisiológicas de hormônios são preferíveis. Infelizmente, há pouco acordo sobre o que constitui uma dose fisiológica. Muitos acreditam que a utilização da dose mais baixa necessária para aliviar ou prevenir os sintomas é o procedimento mais

prudente, dado o risco aumentado de cânceros relacionados com hormonas durante os anos pós-menopausa. L’Hermite et al. concluem a sua revisão: “Doses baixas de hormonas fisiológicas (bioidênticas), bem como a sua administração sistêmica, exercem provavelmente o menor risco e, como precaução, podem ser preferidas”. No entanto, muitos profissionais antienvhecimento recomendam rotineiramente doses mais elevadas de hormonas bioidênticas, acreditando que a saúde geral é melhorada através da restauração dos níveis hormonais da juventude. Outro subconjunto da prática antienvhecimento recomenda o uso cíclico de altas doses de hormônios para produzir sangramento mensal. Assim, há muitas interpretações possíveis sobre o que constitui uma dose fisiológica.

As ilimitadas opções de dosagem disponíveis com hormônios bioidênticos compostos são um fator que contribui para a ambiguidade em torno das doses ideais. Com preparações hormonais disponíveis comercialmente, as opções de dose são definidas e limitadas. No entanto, com hormônios bioidênticos compostos personalizados, algumas doses são comuns, mas nenhuma é considerada padrão. Assim, é difícil conduzir ou localizar pesquisas que apoiem protocolos de dosagem específicos para hormônios bioidênticos compostos. E, embora alguns afirmem que a ampla gama terapêutica dos hormônios esteroides sexuais evita a necessidade de dosagem altamente individualizada, a maioria das mulheres expressa satisfação com produtos hormonais compostos personalizados.

### **Teste hormonal**

Uma revisão abrangente dos testes laboratoriais para hormônios está além do escopo desta revisão, mas os testes podem ser uma ferramenta útil nas decisões de prescrição de hormônios. Os testes de saliva e soro são eficazes para medir os níveis hormonais basais e determinar deficiências hormonais. No entanto, para monitorar o benefício terapêutico dos hormônios prescritos, os sintomas e o bem-estar do paciente são geralmente o melhor guia. O papel dos testes laboratoriais limita-se principalmente à determinação dos níveis hormonais basais antes do início da terapia. Não há evidências de que testes possam ser usados a priori para determinar uma dose hormonal específica para um paciente. Para mulheres que fazem suplementação hormonal, os testes podem forne-

cer dados qualitativos para ajudar a determinar se os sintomas não resolvidos são resultados de excesso ou insuficiência de hormônio suplementado.

## Resumo

A pesquisa apoia os 3 princípios comuns da BHRT: uso de hormônios bioidênticos, otimização da administração hormonal e uso de doses fisiológicas. Parece que algumas opções de hormônios bioidênticos são mais seguras do que suas contrapartes análogas sintéticas e não bioidênticas. Por exemplo, pode ser mais favorável à mama usar estriol com estradiol, e há evidências de que a progesterona é mais amiga da mama, do coração e do cérebro do que os análogos sintéticos da progesterona. Em termos da eficácia clínica dos hormônios bioidênticos, Mahmud, em seu artigo de 2010, relatou os resultados de um protocolo hormonal bioidêntico (incluindo BiEst e progesterona) administrado a 189 mulheres durante um período de 12 meses. Ele descobriu que 60% das mulheres que experimentaram ganho de peso na menopausa perderam peso com o protocolo de hormônio bioidêntico (média de 14,8 libras) e 90% experimentaram melhora nos sintomas mentais. Mahmud relatou que “as complicações descritas com a TRH tradicional não se desenvolveram nesta população”.

Apesar destes resultados positivos da investigação, as hormonas bioidênticas não podem ser consideradas completamente isentas de riscos. Todas as formas de substituição hormonal devem ser consideradas como tendo o potencial de aumentar o risco de cânceres relacionados com hormonas. Portanto, o acompanhamento do paciente para monitorar benefícios ou efeitos adversos é essencial, independentemente do tipo de hormônio utilizado. Além disso, é aconselhável que qualquer pessoa que prescreva hormônios para mulheres na pós-menopausa se mantenha atualizada com as pesquisas hormonais atuais.

*bravocomunica*



## CAPÍTULO 8

# O QUE É TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL BIOIDÊNTICA?

Os hormônios são substâncias químicas produzidas pelo sistema endócrino. Eles dirigem funções em vários sistemas do corpo. Quando estão desequilibrados, podem afetar seu peso, humor, níveis de energia, libido, fertilidade e muito mais.

A terapia de reposição hormonal (TRH) é o uso de hormônios artificiais para equilibrar os níveis hormonais e diminuir os sintomas. A terapia de reposição hormonal bioidêntica (BHRT) é uma versão desse tipo de tratamento.

Vamos, então, analisar o que são hormônios bioidênticos, o que a BHRT trata, como ela se difere de outras formas de TRH, seus benefícios e riscos, bem como sua forma de utilização.

### **O que é terapia de reposição hormonal bioidêntica?**

Os hormônios controlam a saúde sexual, o humor, a temperatura corporal, o crescimento, a imunidade (capacidade de combater infecções) e muito mais. A terapia de reposição hormonal bioidêntica é um tipo de tratamento utilizado para reduzir os sintomas relacionados aos desequilíbrios hormonais.

### **O que são hormônios bioidênticos?**

Os hormônios bioidênticos são versões sintéticas (artificiais) dos hormônios já produzidos no sistema endócrino. Eles são química e estruturalmente idênticos aos hormônios humanos.

Os hormônios bioidênticos são frequentemente confundidos com a terapia hormonal “natural”. “Hormônios naturais” é o termo usado para descrever aqueles extraídos de plantas como inhame e soja.

### **Os hormônios bioidênticos são naturais?**

Embora partes dos hormônios bioidênticos possam ser derivadas de fontes naturais, eles não são considerados naturais porque são produzidos em laboratório.

### **O que o BHRT pode tratar?**

A BHRT pode ajudar com sintomas de desequilíbrio hormonal, como:

- Mudanças de humor
- Fadiga

- Dificuldade de concentração
- Sintomas da menopausa
- Infertilidade (problemas para conceber um bebê)
- Diminuição da libido (interesse por sexo)
- Diminuição do risco de osteoporose (pós-menopausa)
- Desregulação da temperatura.

### **Hormônios bioidênticos compostos versus BHRT padrão**

A BHRT padrão é frequentemente confundida com a terapia de reposição hormonal bioidêntica composta (cBHRT). A seguir, estão as principais distinções entre BHRT padrão e cBHRT:

- **BHRT padrão** apresenta doses padronizadas, pré-embaladas e comercialmente disponíveis de hormônios bioidênticos, aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA).
- **BHRT composto** envolve receitas compostas personalizadas misturadas em uma farmácia. As fórmulas geralmente incluem uma mistura de BHRT padrão e ingredientes não hormonais. O cBHRT não é aprovado pela FDA.

### **Como fazer a BHRT?**

A BHRT vem em vários formatos e rotas, incluindo:

- Capsulas orais, comprimidos ou pílulas.
- Cápsulas vaginais.
- Pastilhas.
- Óleos (oral).
- Cremes, géis, soluções ou sprays tópicos (na pele).
- Adesivos transdérmicos (através da pele).
- Supositórios (vaginais e retais).
- Enemas.
- Pílulas, comprimidos ou gotas sob a língua (sublinguais).
- Sprays nasais.
- Pelotas implantadas sob a pele.
- Injeções (injeção).

As dosagens e quantidades variam de acordo com a formulação e via de medicação. É importante seguir as instruções do médico para obtenção do melhor benefício da BHRT.

### **TRH transdérmica**

Há fortes evidências científicas de que o estrogênio transdérmico diminui muitos riscos associados à terapia hormonal oral. A absorção é melhor e é menos provável que cause efeitos colaterais como náuseas.

### **TRH tradicional versus BHRT**

O objetivo da terapia de reposição hormonal é repor os baixos níveis de hormônios. Embora os níveis possam não ser completamente restaurados, o tratamento geralmente é suficiente para resolver os sintomas. As diferenças entre TRH e BHRT são:

- A TRH tradicional refere-se a hormônios sintéticos produzidos em laboratório. Eles são medicamentos aprovados pela FDA que vêm em doses pré-embaladas padrão.
- A BHRT usa hormônios sintéticos que são mais idênticos aos do corpo. Eles vêm em doses padrão comumente usadas e aprovadas pela FDA. A estrutura química dos hormônios usados na TRH é frequentemente igual ou semelhante às aquelas usadas na terapia tradicional.

### **Benefícios da BHRT**

Novos estudos descobriram que os benefícios da TRH superam os riscos para mulheres mais jovens ou nas fases iniciais da menopausa. A BHRT tornou-se uma forma popular de TRH nas últimas décadas. Os benefícios percebidos da BHRT incluem:

**Segurança:** Muitos profissionais de saúde e pacientes continuam preocupados com o uso da TRH. Alguns acham que a BHRT é uma alternativa mais segura à TRH tradicional.

**Personalização:** A cBHRT pode ser misturada com a BHRT padrão para criar uma dose personalizada com base em seus níveis hormonais, sintomas e preferências e é especialmente benéfica para aqueles que são alérgicos aos ingredientes da BHRT padrão ou precisam de uma dose que não está disponível.

vel de outra forma.

**Eles são duplicatas exatas:** os hormônios bioidênticos são os mais idênticos aos produzidos no corpo.

### **Quão comum é a BHRT composta?**

Estima-se que entre 1 e 2,5 milhões de mulheres nos Estados Unidos usem cBHRT para sintomas da menopausa.

### **Efeitos colaterais e riscos da BHRT**

Os efeitos colaterais da BHRT variam dependendo do tipo de reposição hormonal utilizado. Exemplos de efeitos colaterais, incluem:

- Acne
- Dislipidemia (colesterol alto ou triglicerídeos)
- Mudanças de humor
- Perda de cabelo
- Mastalgia
- Ganho de peso
- Inchaço
- Fadiga
- Aumento de pelos faciais
- Comichão em áreas onde são aplicados medicamentos tópicos, tal como acontece com qualquer terapia de estrogênio sistêmica (em todo o corpo), existe um pequeno risco de coágulos sanguíneos, câncer de mama e doenças da vesícula biliar. Também existe um pequeno risco de acidente vascular cerebral e ataque cardíaco, especialmente em mulheres com mais de 60 anos.

Para aquelas que ainda têm útero, existe também um risco aumentado de câncer de endométrio.

### **A BHRT composta é mais segura ou mais eficaz?**

Embora muitas pessoas acreditem que a TRHc (Terapia de Reposição Hormonal Composta) seja mais segura ou eficaz do que a TRH tradicional, isso pode não ser verdade. De acordo com a Endocrine Society, há pouca ou nenhuma evidência

científica para apoiar estas afirmações.

Existe a preocupação de que a cBHRT não tenha a supervisão necessária da FDA para:

- Testar adequadamente a segurança e a qualidade.
- Certificar-se de que as doses sejam consistentes.
- Regular a eficácia.
- Aplicar regulamentos de rotulagem e embalagem (que podem levar a reações alérgicas e informações incorretas ou incompletas).

## Resumo

Os hormônios bioidênticos são hormônios sintéticos (artificiais) frequentemente confundidos com hormônios naturais derivados de plantas. A BHRT padrão é testada, aprovada e regulamentada pela FDA, enquanto a cBHRT não é. Muitas pessoas preferem a BHRT pela sua segurança percebida, além de poder ser customizada. No entanto, nenhuma evidência científica mostra que sejam mais seguros ou eficazes do que a TRH tradicional. De acordo com a FDA e a Endocrine Society, a investigação não demonstrou que as hormonas bioidênticas sejam mais seguras ou mais eficazes do que as hormonas tradicionais.

A terapia de reposição hormonal bioidêntica (BHRT) foi estudada, aprovada e regulamentada pela FDA, tornando-se funcional e eficaz. Vale frisar, no entanto, que a terapia hormonal bioidêntica composta (cBHRT) não passou por testes ou aprovações pela FDA. Além disso, as dosagens da cBHRT variam e não há evidências suficientes para saber se funcionam corretamente.

Quanto ao tempo de uso dos hormônios bioidênticos, varia de acordo com o tipo de hormônio e sua situação específica. Por exemplo, o risco de efeitos adversos do estrogênio sistêmico aumenta com a idade, especialmente para mulheres com mais de 60 anos, e com uso prolongado (mais de 10 anos). Se o tratamento parar de funcionar, ocorrerem efeitos colaterais graves ou o risco aumentar, o médico poderá interromper a terapia hormonal.

Os hormônios são uma parte importante do sistema men-

sageiro do corpo. Esses produtos químicos enviam sinais para quase todas as partes do organismo. Eles controlam coisas como seu humor, crescimento e até pelos corporais.

Os hormônios bioidênticos são produzidos pelo homem. Eles são projetados para que seu corpo os utilize da mesma forma que usa seus próprios hormônios. Os hormônios bioidênticos podem ser muito úteis para pessoas que sofrem de desequilíbrio hormonal ou que podem não produzir hormônios suficientes naturalmente.

### **O que são hormônios bioidênticos?**

Os hormônios são substâncias químicas produzidas pelas glândulas endócrinas. As glândulas liberam hormônios na corrente sanguínea para serem transportados para a parte apropriada do corpo. Os hormônios controlam algumas funções do seu corpo, como:

- Metabolismo
- Reprodução
- Crescimento
- Função sexual.

É difícil funcionar adequadamente quando seus hormônios estão desequilibrados. Um desequilíbrio hormonal pode causar ganho de peso ou alterações de humor que afetam sua vida cotidiana. Tomar hormônios pode ajudar pessoas cujos corpos não produzam um determinado hormônio em quantidade suficiente ou cujos níveis hormonais estejam desequilibrados.

Os hormônios bioidênticos são apenas um tipo de hormônio produzido pelo homem disponível. De todos os hormônios existentes, o tipo bioidêntico é o mais próximo do real. Esses hormônios são quimicamente idênticos aos produzidos pelo seu corpo, então, você pode absorvê-los facilmente. Os hormônios bioidênticos são produzidos em laboratório e podem apresentar-se em diferentes formas.

Os hormônios naturais são outro tipo de hormônio no mercado hoje. Eles vêm de fontes naturais como inhame e soja. Mas não se deixe enganar pelo próprio nome. Os hormônios naturais exigem muito processamento para serem aprovados pela

Food and Drug Administration (FDA) e vendidos.

Os hormônios podem vir em diferentes formas, como comprimidos, cremes, injeções e géis.

### **Hormônios Bioidênticos Compostos**

Cada corpo físico é único e tem necessidades diferentes. Por esse motivo, alguns profissionais de saúde oferecem um hormônio bioidêntico composto ou misto. O apelo é que é uma mistura de hormônios adaptada ao indivíduo. Mas existem riscos envolvidos na utilização deste método.

Frequentemente, quando os hormônios são misturados, uma amostra de saliva é retirada do paciente para testar os níveis hormonais atuais e determinar qual combinação hormonal é mais adequada. Existem vários motivos pelos quais esse método pode ser inseguro.

A saliva nem sempre indica os níveis reais de hormônios no sangue. E as misturas hormonais personalizadas geralmente não são aprovadas pela FDA. Elas podem conter uma variedade de hormônios e ingredientes não hormonais que não foram testados quanto à segurança.

As farmácias de manipulação são locais onde um farmacêutico mistura os hormônios para os pacientes. Alguns produtos podem receber o selo de aprovação da FDA, mas as misturas finais geralmente não recebem. Mais pesquisas são necessárias sobre a segurança dos hormônios bioidênticos compostos.

### **Impacto da terapia de reposição hormonal bioidêntica na sua saúde**

As pessoas precisam tomar hormônios de reposição por diferentes motivos. Às vezes, é devido à idade avançada ou a mudanças na vida, como a menopausa. Tomar certos hormônios que seu corpo não produz mais pode ajudar a melhorar sua saúde e seu bem-estar geral.

Sem um equilíbrio adequado de hormônios, seu corpo pode apresentar sintomas desagradáveis. Substituir os hormônios que você não produz mais pela terapia de reposição hormonal bioidêntica (BHRT) prescrita pelo médico pode reduzir os sintomas e ajudá-lo a alcançar uma melhor qualidade de vida.

A BHRT pode ajudar com os seguintes sintomas:

- Ganho de peso.
- Mudanças de humor.
- Ondas de calor.
- Secura vaginal.
- Suor noturno.
- Baixos níveis de energia.
- Perda de memória.
- Dificuldade em dormir.
- Diminuição do interesse por sexo.

Embora a terapia hormonal possa oferecer sua parcela de benefícios, também existem alguns riscos envolvidos. Pessoas que se submetem não apenas à BHRT – mas a qualquer terapia hormonal – podem correr o risco de desenvolver coágulos sanguíneos e doenças da vesícula biliar. Também pode aumentar o risco de acidente vascular cerebral e câncer de mama.

Tal como acontece com a maioria das terapias hormonais, há um período de adaptação quando você começa a fazer um curso. Os efeitos colaterais podem aparecer nas primeiras semanas e diminuir à medida que seu corpo se ajusta ao novo nível hormonal.

Alguns desses efeitos colaterais podem aparecer quando você inicia a BHRT:

- Ganho de peso.
- Fadiga.
- Inchaço.
- Aumento de pelos faciais.
- Manchas.
- Cólicas.
- Acne ou alterações na pele facial.
- Dores de cabeça.
- Dor no peito.

- Sensibilidade mamária, inchaço e ganho de peso são os efeitos colaterais mais relatados da BHRT. É importante consultar um médico para descobrir se a BHRT é adequada.

## Envelhecimento sexual feminino

Até 2002, os médicos tradicionais prescreviam rotineiramente pílulas convencionais de terapia de reposição hormonal (TRH) para aliviar os sintomas da menopausa. A TRH convencional compreende estrogênios conjugados orais, derivados da urina de éguas grávidas (cavalos), e progestágenos sintéticos (compostos que ativam os receptores de progesterona), como o acetato de medroxiprogesterona. Em 2002, no entanto, o estudo histórico da Women's Health Initiative identificou riscos substanciais associados à TRH oral convencional:

- 26% de aumento do risco de câncer de mama.
- 29% de aumento do risco de doença cardíaca coronária.
- 41% de aumento do risco de acidente vascular cerebral.
- Risco duplicado de coágulos sanguíneos em relação ao grupo não tratado.

Com o tempo, grande parte deste risco foi atribuído ao acetato de medroxiprogesterona, a progestina sintética utilizada nos estudos WHI. À medida que a conscientização sobre esses riscos associados à TRH oral convencional se espalhou, muitas mulheres ficaram preocupadas com o uso da TRH.

Nos Estados Unidos, o uso da TRH convencional caiu drasticamente. Um declínio acentuado na incidência de câncer da mama, observado em 2003, entre mulheres com mais de 50 anos, correlacionou-se com esta diminuição no uso de TRH convencional.

A TRH bioidêntica pode estar associada a menos efeitos colaterais do que a TRH convencional. Os estrogênios bioidênticos aplicados topicamente parecem representar menos riscos de coágulos sanguíneos – e possivelmente risco cardiovascular geral – do que os estrogênios equinos orais usados na TRH convencional (isto foi demonstrado em um grande estudo de caso-controle que mostrou que o uso de estrogênios equinos orais isoladamente (não em combinação com progestágenos sintéticos) resultou em um risco cerca de 50% maior de coá-

gulos sanguíneos venosos em comparação com os controles. Quando os estrogênios equinos foram utilizados em combinação com progestágenos sintéticos, o risco aumentou para cerca de 90% em relação ao controle. Além disso, a progesterona bioidêntica, ao contrário da progestina sintética mais utilizada, não aumenta o risco cardiovascular ou de câncer de mama. Na verdade, o apelo da terapia hormonal bioidêntica não passou despercebido ao público ou à comunidade médica: quase um terço das mulheres que agora utilizam terapia hormonal utilizam hormonas bioidênticas.

### **Declínio hormonal relacionado à idade e preocupações de saúde associadas**

Durante o período pós-menopausa, quando os níveis de hormônios sexuais femininos diminuem significativamente, as mulheres idosas correm maior risco de contrair diversas doenças, incluindo doenças cardíacas, osteoporose, doença de Alzheimer e demência, em comparação com mulheres na pré-menopausa.

As doenças cardíacas são a principal causa de morte em mulheres americanas, e a incidência de doenças coronárias nas mulheres aumenta acentuadamente após a menopausa. Em comparação com as mulheres na pré-menopausa, as mulheres na pós-menopausa apresentam pressão arterial mais elevada e níveis mais elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol total, triglicerídeos e níveis de homocisteína, bem como marcadores de inflamação crônica e distúrbios metabólicos. Além disso, os níveis de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) caem significativamente após a menopausa. As atividades estrogênicas são vitais para manter a integridade do endotélio vascular, onde começam as alterações ateroscleróticas. A TRH pode combater algumas dessas mudanças. Num ensaio clínico, 75 mulheres na peri e pós-menopausa que receberam terapia de estrogênio bioidêntico transdérmico (tópico) composto, com ou sem progesterona, experimentaram melhorias no risco cardiovascular e nos marcadores inflamatórios ao longo de 36 meses.

A menopausa e a perimenopausa estão associadas à perda óssea, o que pode levar à osteoporose e aumentar o risco

de fraturas. A sinalização inadequada de estrogênio contribui para o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, que perturbam o equilíbrio entre a formação óssea e a degradação óssea, além de causar perda óssea.

A perda hormonal também está associada à degeneração neuronal e ao aumento do risco de demência, doença de Alzheimer e doença de Parkinson. O estrogênio estimula a degradação da proteína tóxica beta-amiloide, que contribui para a doença de Alzheimer. As deficiências de pregnenolona e desidroepiandrosterona (DHEA), que são hormônios neuroprotetores, também estão associadas a problemas de memória e morte de células cerebrais associadas à doença de Alzheimer. Esses dois hormônios parecem desempenhar um papel importante na regulação dos sistemas de neurotransmissores envolvidos na aprendizagem e na memória, no estresse, no humor e na motivação.

A menopausa geralmente causa padrões de sono perturbados e sintomas associados, como suores noturnos. É importante ressaltar que os distúrbios do sono estão associados ao aumento do risco cardiovascular em mulheres na menopausa. Um estudo mostrou que os distúrbios do sono em mulheres na menopausa estavam associados à rigidez arterial – artérias rígidas e inflexíveis são menos saudáveis. Evidências de um estudo de coorte observacional sugerem que a TRH bioidêntica pode reduzir os distúrbios do sono em mulheres na pós-menopausa, mas são necessários mais estudos.

### **O que é dominância de estrogênio?**

“Dominância do estrogênio” é um termo usado por profissionais de saúde integrativos para descrever altos níveis de estrogênio em relação aos níveis de progesterona. Contudo, o uso predominante deste termo nos círculos de saúde integrativa não deve ser interpretado como significando que o estrogênio é inerentemente mau. Em vez disso, a ênfase deveria estar na manutenção de um equilíbrio adequado dos hormônios sexuais (por exemplo, estrogênio em relação à progesterona). Níveis desequilibrados, incluindo níveis elevados de estrogênio, podem levar a sintomas desagradáveis, como alterações de humor, alteração do desejo sexual, inchaço, ansiedade e muito mais. A dominância do estrogênio também pode

conotar o ambiente hormonal que surge em mulheres tratadas com estrogênio sem oposição, como a TRH apenas com estrogênio, sem progestágenos ou progesterona. Por exemplo, mulheres na pós-menopausa tratadas com estrogênio sem oposição podem apresentar sinais e sintomas de dominância estrogênica.

Não existem critérios diagnósticos amplamente aceitos ou níveis específicos de estrogênio e progesterona que classifiquem as mulheres como estrogênio-dominantes. Na verdade, tanto os níveis elevados como os baixos de estrogênio podem contribuir para doenças agudas e crônicas. Estabelecer se um desequilíbrio sexual ou outro tipo de hormônio esteroide pode estar contribuindo para os sintomas requer uma abordagem individualizada que pode incluir testes laboratoriais para avaliar os níveis hormonais, juntamente com avaliações clínicas para determinar se algum desequilíbrio se correlaciona com sintomas específicos. O objetivo final é ajustar cuidadosamente o ambiente hormonal, geralmente usando TRH bioidêntica, para alcançar um equilíbrio ideal para uma determinada mulher. Os intervalos hormonais “ideais” são sempre relativos ao equilíbrio de outros hormônios, devem levar em consideração como uma determinada mulher se sente e variam de acordo com cada indivíduo.

Equilibrar os níveis de hormônios esteroides – incluindo progesterona, estrogênios (estrone, estradiol, estriol), DHEA, testosterona, pregnenolona e, às vezes, cortisol – é importante para manter aspectos da saúde sob influência hormonal. Os níveis hormonais e o seu equilíbrio influenciam não só a saúde reprodutiva e o risco de certos tipos de câncer, mas também o humor e a saúde psicológica.

### **Terapia de Reposição Hormonal – Antecedentes**

A justificativa para a TRH é que a reposição dos hormônios perdidos com a idade pode ajudar a prevenir manifestações de declínio dos níveis hormonais. Embora esta premissa básica, que historicamente impulsionou o advento da TRH convencional, fosse teoricamente correta, sabemos agora que a restauração hormonal ideal é muito mais sutil e complexa.

Todos os hormônios esteroides são derivados do colesterol em uma cascata metabólica. O primeiro hormônio da cascata é

a pregnenolona, que pode posteriormente ser convertida em todos os outros hormônios esteroides, incluindo DHEA, progesterona, testosterona e várias formas de estrogênio. Esses hormônios estão inter-relacionados, mas cada um desempenha funções fisiológicas únicas. A terapia hormonal biologicamente correta deve ter como objetivo harmonizar a resposta fisiológica ao meio de sinalização hormonal que ocorre constantemente em todo o corpo.

Um problema com a TRH clássica é que os estrogênios equinos conjugados (CEE) estimulam um sinal estrogênico mais pronunciado em algumas partes do corpo em comparação com os estrogênios endógenos produzidos pelo corpo da mulher, levando potencialmente a consequências adversas. O CEE, obtido da urina de éguas prenhes (cavalos), geralmente é administrado em combinação com uma progestina sintética, uma substância química que estimula a sinalização do progestagênio. Contudo, os CEE e as progestinas químicas não conseguem replicar a complexa rede de sinalização estimulada pela diversidade de hormonas e seus metabólitos sob condições naturais no corpo da mulher.

Outro problema com a TRH convencional é que as preparações de CEE contêm outros hormônios, como andrógenos e progestágenos, que diferem daqueles produzidos naturalmente pelos humanos. Além disso, como o CEE possui formas e proporções de estrogênio diferentes daquelas que ocorrem no corpo, seu uso pode levar a quantidades diferentes e desproporcionais de metabólitos hormonais do que seriam produzidos através do metabolismo de hormônios endógenos. Uma manifestação desse metabolismo hormonal divergente decorrente dos estrogênios equinos orais é o aumento do risco de coagulação sanguínea, um efeito colateral bem conhecido do CEE.

## **Progesterona**

Em mulheres saudáveis em idade reprodutiva, a progesterona e o estrogênio estão em estado de equilíbrio dinâmico durante o ciclo menstrual. A progesterona tem funções únicas e essenciais na ovulação, implantação, gravidez e desenvolvimento e função mamária, bem como no cérebro.

A progesterona pode desempenhar um papel importante

no alívio dos sintomas da menopausa. Vários estudos relataram que as mulheres experimentaram reduções semelhantes ou maiores nos sintomas da menopausa e melhorias na qualidade de vida, bem como menos efeitos colaterais relacionados à terapia com estrogênio, com progesterona em comparação com acetato de medroxiprogesterona, uma progestina sintética. Num estudo, as pontuações dos sintomas foram 30% mais baixas para problemas de sono, mais de 50% mais baixas para ansiedade, 60% mais baixas para depressão, 40% mais baixas para dificuldades cognitivas e 30% melhores para função sexual em usuárias de progesterona em comparação com usuárias de uma progestina sintética. Além disso, 80% das mulheres que utilizam progesterona bioidêntica relataram satisfação geral com a sua terapia hormonal.

A progesterona demonstrou ser mais segura do que as progestinas sintéticas para a saúde cardiovascular. Descobriu-se que certas progestinas sintéticas, mas não a progesterona, pioram o efeito negativo da terapia oral com estrogênio no risco de coágulos sanguíneos. A combinação de estrogênio equino conjugado e acetato de medroxiprogesterona de progestina sintética foi encontrada em um grande estudo de caso-controle para mais que dobrar o risco de trombose venosa. A progesterona demonstrou segurança cardiovascular em mulheres na pós-menopausa quando usada isoladamente. Em um estudo, a progesterona aumentou o efeito positivo do estrogênio no fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco: quando adicionada à terapia com estrogênio, a progesterona melhorou substancialmente o fluxo sanguíneo coronariano durante exercícios em esteira em mulheres com histórico de ataque cardíaco ou doença arterial coronariana, mas uma progesterona sintética não promoveu efeito.

A progesterona desempenha um papel na regulação da função cognitiva, do comportamento social e do humor, e demonstrou propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias no sistema nervoso. Como alguns metabólitos da progesterona têm efeitos ansiolíticos, acredita-se que a depleção de progesterona possa contribuir para o aumento da incidência de ansiedade e transtornos de humor observados na menopausa precoce.

## Estrogênio

Existem várias formas naturais de estrogênio. Os principais estrogênios em humanos são estrona, estradiol e estriol. Os estrogênios são produzidos pelos ovários durante os anos reprodutivos e em menores quantidades pelas glândulas suprarrenais e outros tecidos ao longo da vida. Fontes não ovarianas de estrogênio tornam-se mais importantes após a menopausa.

O estradiol é a forma mais potente em mulheres não grávidas e em idade reprodutiva e auxilia principalmente na liberação cíclica de óvulos dos ovários (ovulação). As flutuações e o declínio geral nos níveis de estradiol contribuem para sintomas comuns peri e pós-menopausa, como ondas de calor, alterações de humor e atrofia vaginal, e a depleção de estradiol após a menopausa afeta os tecidos de todo o corpo, contribuindo para uma variedade de riscos de doenças e fragilidade.

A estrona é o estrogênio dominante em mulheres na pós-menopausa, é produzida pelo tecido adiposo.

O estriol é um estrogênio comparativamente fraco, por ser secretado pela placenta, o estriol é o principal estrogênio durante a gravidez.

Os três principais tipos de estrogênio podem ser convertidos em muitos metabólitos.

A estrona, por exemplo, pode ser convertida nos seguintes metabólitos, entre outros:

- 2-Hidroxiestrona.
- 4-Hidroxiestrona.
- 16-alfa-Hidroxiestrona.

Algumas evidências sugerem que o metabolismo do estrogênio, nas formas 2-hidroxiladas, pode proteger contra o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa.

## Estriol

O estriol tem efeitos estrogênicos mais fracos do que outras formas de estrogênio. Estudos demonstraram que o estriol trata eficazmente as ondas de calor da menopausa, suores noturnos e insônia. Além disso, alguns estudos demonstraram

que o estriol combate a perda óssea na menopausa. Quando tomado junto com o estradiol, o estriol se opõe a alguns dos efeitos estrogênicos mais fortes do estradiol. Aplicado por via vaginal, o estriol é um excelente tratamento para os sintomas urinários e vaginais da menopausa.

O estriol foi estudado no contexto de uma série de doenças crônicas. Pesquisadores no Japão conduziram vários ensaios mostrando que o estriol pode melhorar a pressão arterial, a função vascular e os lipídios no sangue.

Pesquisas emergentes sugerem que o estriol tem um papel potencial no tratamento da doença autoimune, esclerose múltipla, bem como de outras condições neurodegenerativas, em parte através da modulação da função imunológica. Esta teoria decorre da observação de que a remissão e a recidiva da esclerose múltipla durante e logo após a gravidez estão correlacionadas com a secreção de estriol pela placenta.

### **O que são xenoestrógenos?**

Os xenoestrogênios são compostos exógenos que interagem com as vias de sinalização do estrogênio no corpo e podem contribuir para algumas manifestações de desequilíbrio hormonal. Os xenoestrogênios imitam a ação do estrogênio nos receptores de estrogênio. Eles fazem parte de uma ampla classe de compostos conhecidos como desreguladores endócrinos, que podem interferir na sinalização hormonal normal. Os xenoestrogênios são encontrados em plásticos, pesticidas, herbicidas e muitas outras fontes.

Os tecidos e sistemas orgânicos de todo o corpo são sensíveis à sinalização do estrogênio e podem ser influenciados pelos xenoestrogênios. Na verdade, estudos demonstraram que, além do câncer de mama, a exposição ao xenoestrogênio pode contribuir para o câncer de pulmão, dos rins e do sistema reprodutor.

No início de 2022, estava em curso um grande estudo de investigação com o objetivo de compreender a contribuição destes e de outros poluentes para o risco de desenvolver câncer de mama. A exposição ao xenoestrogênio também demonstrou alterar a função das células imunológicas, contribuir para a diminuição da função renal, aumentar o risco de

miomas uterinos, afetar negativamente os resultados do nascimento, possivelmente aumentar o risco de obesidade e diabetes, e pode afetar doenças benignas da mama e alterações no tecido mamário.

Como os xenoestrogênios não são realmente estrogênios, eles não serão encontrados em um teste que meça os níveis de estrogênio. Para limitar a exposição e os potenciais efeitos adversos dos xenoestrogênios, pode-se tentar usar menos plástico, lavar bem os produtos e evitar produtos que incluam parabenos e ftalatos. Pode-se considerar adicionar mais fitoestrógenos (encontrados abundantemente na soja e na linhaça) e vegetais crucíferos à dieta, pois há alguns dados preliminares sugerindo que eles bloqueiam os efeitos dos xenoestrogênios.

## **DHEA**

O DHEA é um hormônio esteroide secretado pela glândula adrenal, gônadas e cérebro. Tanto homens como mulheres experimentam um declínio relacionado à idade no DHEA. Os níveis máximos são normalmente alcançados quando as mulheres chegam aos 30 anos, após o que, começam a perder aproximadamente 2% ao ano. Níveis diminuídos de DHEA e sulfato de DHEA (DHEA-s, uma forma circulante de DHEA), após a menopausa, podem afetar a cognição, o humor e a sexualidade, e acredita-se que contribuam para o câncer, resistência à insulina, diminuição das defesas imunológicas e doença psiquiátrica.

Foi demonstrado que o DHEA influencia o humor e a função neurológica, a função imunológica, a energia e a sensação de bem-estar, a saúde vascular, a resistência à insulina e os níveis de marcadores inflamatórios e a manutenção da massa muscular e óssea. Além disso, descobriu-se que o DHEA melhora a função sexual, e o uso de DHEA intravaginal, em particular, demonstrou eficácia como tratamento para a atrofia vulvovaginal pós-menopausa.

## **Testosterona**

Assim como o DHEA, os níveis de testosterona nas mulheres diminuem gradualmente com a idade. A perda de testosterona afeta a libido, a massa óssea e muscular, os sintomas va-

somotores, a saúde cardiovascular, o humor e o bem-estar.

Foi demonstrado que a terapia com testosterona em mulheres melhora a qualidade de vida, o humor, a concentração, a saúde óssea, os marcadores de risco cardiovascular, a função cognitiva e a atrofia vulvovaginal. Além disso, a testosterona, tanto isoladamente como em conjunto com a terapia com estrogênio, demonstrou ser eficaz no tratamento da baixa libido e no aumento da satisfação sexual nas mulheres. Como o DHEA pode ser convertido em testosterona, pode ser possível obter alguns dos benefícios da testosterona usando DHEA.

### **Pregnenolona**

Tal como acontece com algumas outras hormonas, uma redução significativa da pregnenolona começa quando as mulheres atingem os 30 anos. Como hormônio inicial na cascata geral de hormônios esteroides, a pregnenolona é derivada do colesterol, principalmente nas glândulas suprarrenais, gônadas, cérebro e outros tecidos. Além de atuar como precursor de outros hormônios, a pregnenolona parece ter efeitos diretos na regulação da função neurológica. A pregnenolona pode ser especialmente importante para o sono e alterações cognitivas relacionadas à idade, e as deficiências têm sido associadas à diminuição da função cerebral e à demência.

### **Hormônios e risco de câncer**

Embora muitos fatores afetem o risco de câncer de mama, está bem estabelecido que níveis elevados de estrogênio e aumento da exposição ao estrogênio ao longo da vida, especialmente devido ao início precoce da puberdade, estão associados a um risco aumentado de câncer de mama. Estabelecer um equilíbrio adequado de hormônios e incorporar alimentos e suplementos que apoiem o metabolismo hormonal saudável pode ajudar a mitigar as propriedades promotoras do câncer de mama do estrogênio.

As evidências atuais sugerem que, embora os CEE pareçam não aumentar o risco de câncer de mama, a progestina sintética utilizada na TSH convencional (principalmente acetato de medroxiprogesterona), está associada a um risco aumentado. Na Iniciativa de Saúde da Mulher, o CEE por si só não aumentou o risco de câncer de mama, enquanto o CEE mais

acetato de medroxiprogesterona foi associado a um risco aumentado.

Não se descobriu que o uso de progesterona bioidêntica, em combinação com estrogênio, aumenta o risco de câncer de mama. Na verdade, pesquisas *in vitro* sugerem que a progesterona pode realmente reduzir a proliferação celular desencadeada pelo estrogênio. Embora seja necessária mais investigação para estabelecer claramente os riscos e a segurança da terapia com progesterona no que diz respeito ao câncer de mama, as evidências, até a data, sugerem que é mais segura do que as progestinas sintéticas, particularmente o acetato de medroxiprogesterona.

Além disso, estudos sugerem que a testosterona tem efeitos antiproliferativos no tecido mamário, contrariando o efeito promotor do câncer do estrogênio. Num estudo, descobriu-se que mulheres com câncer de mama tinham níveis mais baixos de testosterona salivar do que mulheres sem câncer. Num outro estudo, a TRH pós-menopausa, que incluiu estrogênio, progestina e testosterona, foi associada a uma ocorrência substancialmente menor de câncer de mama do que a prevista, usando dados históricos sobre TRH sem testosterona.

### **TRH Bioidêntica**

Dadas as evidências que demonstram a superioridade da TRH bioidêntica, um proeminente pesquisador de TRH proclamou: “Dados fisiológicos e resultados clínicos demonstram que os hormônios bioidênticos estão associados a riscos mais baixos, incluindo o risco de câncer de mama e doenças cardiovasculares...”

As mulheres devem sempre consultar um médico antes de iniciar qualquer TRH, especialmente se tiveram ou estão em alto risco de desenvolver câncer de mama ou de endométrio responsivo a hormônios. Em alguns casos, os médicos prescritores podem querer monitorar os níveis hormonais periodicamente para garantir a obtenção de níveis seguros e adequados.

### **Métodos de dosagem**

Várias preparações e modos de administração estão dis-

poníveis para hormônios bioidênticos. Por exemplo, o estradiol está disponível em comprimidos orais aprovados pela FDA, géis, adesivos e cremes tópicos, e anéis vaginais e supositórios. A progesterona micronizada bioidêntica está disponível na forma de comprimidos orais ou gel vaginal aprovados pela FDA. Alguns autores sugerem que as evidências atuais indicam que a progesterona micronizada oral mais estradiol tópico/transdérmico é a abordagem ideal para a TRH bioidêntica.

É importante ressaltar que a via não oral é preferida para o estradiol bioidêntico. Isso ocorre porque o fígado metaboliza o estradiol ingerido por via oral antes que ele esteja disponível para o resto do corpo. Isso é chamado de “efeito de primeira passagem”. Além disso, os estrogênios orais, mas não os estrogênios tópicos ou vaginais, estão associados ao aumento do risco de coágulos sanguíneos. O estradiol transdérmico, por outro lado, não está associado ao aumento do risco de trombose venosa profunda. A progesterona oral não aumenta o risco de coágulos sanguíneos e é um método aceitável de administração bioidêntica de progesterona.

Como já abordado, em capítulos anteriores, as fórmulas compostas de estrogênio bioidêntico mais comumente prescritas, são chamadas bi-Est e tri-Est. O bi-Est consiste em 20% de estradiol e 80% de estriol, e tri-Est contém 10% de estradiol, 10% de estrona e 80% de estriol. O bi-Est e o tri-Est estão disponíveis em várias preparações orais, transdérmicas e vaginais.

Mulheres que tomam qualquer tipo de terapia de reposição de estrogênio (incluindo bioidêntica) devem consultar o protocolo do Câncer de Mama para compreender a importância de fazer escolhas de estilo de vida saudáveis que possam reduzir o risco de câncer de mama.

As prescrições de hormônios bioidênticos compostos baseiam-se principalmente nos sintomas e, até certo ponto, nos resultados dos exames de sangue. Um médico com experiência em prescrever prescrições de hormônios bioidênticos compostos trabalhará em estreita colaboração com uma mulher para determinar uma dosagem inicial.

Mulheres em regime de reposição de estrogênio também devem receber progesterona (em contraste com medicamentos de progesterona sintética como o Provera, que não

têm a mesma estrutura molecular da progesterona natural). A progesterona tem vários benefícios quando adequadamente equilibrada com estrogênio e é particularmente útil para distúrbios do sono relacionados à menopausa. Para progesterona oral, uma dose típica é entre 100 e 200mg por dia, durante 10 a 12 dias por mês; para progesterona transdérmica, uma dose típica é de 50-100mg por dia. Essas dosagens podem variar dependendo das necessidades bioquímicas individuais da mulher. Geralmente, é recomendado que o creme de progesterona seja aplicado duas vezes ao dia em diferentes partes do corpo.

Tal como acontece com a terapia com estrogênio, a dose de progesterona pode ser ajustada dependendo dos sintomas do indivíduo e da resposta ao tratamento.

Como o DHEA pode ser convertido em testosterona no corpo de uma mulher, uma mulher com baixo nível de testosterona pode aumentar seu nível tomando até 50mg de DHEA diariamente, que está disponível como suplemento dietético.

### **Identificando farmácias de manipulação de alta qualidade**

Dado o potencial de erro inerente à preparação de produtos manipulados individualizados, é importante que a farmácia com a qual se trabalha cumpra padrões elevados de qualidade e segurança.

### **Prós e contras de teste hormonal**

Há um debate contínuo sobre os melhores métodos de teste para o status hormonal. Os hormônios podem ser analisados no sangue, urina ou saliva. Existem vantagens e desvantagens em cada um desses métodos.

#### **Teste de saliva**

- **Prós** - Este processo fácil de coleta domiciliar é uma medida dos níveis hormonais biodisponíveis.
- **Contras** - A precisão e a variabilidade dos testes são questões a serem consideradas. Os níveis hormonais na saliva podem variar com a taxa de fluxo salivar, hora do dia, horário da terapia hormonal, alimentação e escovação dos dentes, bem como doenças gengivais (mesmo que subclínicas), e

não há testes salivares para metabólitos hormonais.

Não se consegue medir os níveis hormonais no eixo hipotalâmico-hipofisário, que representa o hipogonadismo secundário.

### Teste de urina

- **Prós** – Este método fornece uma imagem de 24 horas dos níveis hormonais. Como captura os picos e as depressões que ocorrem durante o dia, não é suscetível a flutuações momento a momento. Um teste de urina de 24 horas pode ser usado para avaliar os três principais estrogênios, estrona, estradiol e estriol, bem como progesterona, pregnenolona, testosterona e DHEA. O teste de urina também pode ser usado para avaliar metabólitos como 2 e 16-hidroxiestrona. O teste de urina é excelente para fornecer uma visão geral do metabolismo hormonal de um indivíduo que não pode ser visto no sangue ou na saliva.
- **Contras** – O teste de urina é considerado menos conveniente por alguns pacientes, e painéis abrangentes de urina de 24 horas podem ser mais caros do que outros tipos de teste. Ele pode mostrar altos níveis de hormônios, apesar dos baixos níveis sanguíneos de hormônios como a testosterona, que são transportados pela globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG). Se os níveis de SHBG estiverem baixos no sangue, a testosterona não é preservada adequadamente, e a forma livre é excretada em excesso pelos rins, portanto, pode apresentar níveis elevados apesar dos níveis baixos no sangue.

### Exame de sangue

- **Prós** – Este método tem sido usado consistentemente há décadas e possui intervalos de referência bem estabelecidos. Os testes de soro são relativamente baratos, rotineiros e prontamente disponíveis em centros de coleta de sangue.
- **Contras** – As coletas de sangue envolvem picadas de agulha. Os exames de sangue fornecem apenas uma avaliação pontual e, como os níveis hormonais podem flutuar amplamente durante o dia, os intervalos de referência são geralmente amplos. Embora estradiol, estrona, testosterona e DHEA

possam ser avaliados, os exames de sangue têm capacidade limitada para avaliar os níveis de estriol fora da gravidez em mulheres que usam preparações transdérmicas, portanto, não é sugerido testar os níveis de estriol no sangue. Além disso, com exceção da testosterona, estes testes geralmente medem as quantidades totais (ligadas e não ligadas) dos hormônios testados, que não são tão clinicamente significativos quanto os níveis hormonais livres. Finalmente, não há testes de metabólitos hormonais no sangue disponíveis.

## Nutrientes

Os fitoestrogênios são bioativos dietéticos e compostos naturais encontrados em algumas plantas que são semelhantes em estrutura aos estrogênios. Embora vários tipos de compostos vegetais sejam classificados como fitoestrógenos, os mais estudados são as isoflavonas e as lignanas. Os fitoestrógenos nas plantas são em grande parte inativos, mas são metabolizados em compostos ativos pelas bactérias intestinais. Uma vez absorvidos, os fitoestrógenos ativados exercem efeitos semelhantes aos do estrogênio no corpo e podem ser uma alternativa à TRH bioidêntica para algumas mulheres.

Algumas das melhores evidências que apoiam o uso de fitoestrógenos vêm da Ásia, onde os sintomas da menopausa são mais leves e menos comuns, e a incidência de câncer de mama é menor do que na Europa e na América do Norte. Uma explicação pode ser os fitoestrógenos encontrados na soja e outros produtos vegetais, comumente consumidos nas dietas asiáticas.

Os fitoestrógenos ligam-se aos receptores de estrogênio e ajudam a modular a atividade do estrogênio. Os efeitos estrogênicos dos fitoestrógenos variam, mas geralmente são fracos em relação ao estradiol, na presença de estradiol, parecem ter efeitos antiestrogênicos, pois competem com o estradiol pelos locais de ligação ao receptor de estrogênio. Foi demonstrado que os fitoestrógenos reduzem os sintomas da menopausa e podem diminuir o risco de algumas doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, osteoporose e câncer de mama.

Curiosamente, os fitoestrógenos parecem ligar-se preferencialmente ao receptor de estrogênio ER-beta, em oposição ao ER-alfa, que é mais fortemente ativado pelo estradiol e al-

guns outros estrogênios de mamíferos. A ativação de ER-beta foi proposta como um mecanismo para prevenir aspectos emocionais e neurológicos do envelhecimento e da menopausa e parece proteger contra alterações cancerígenas na mama, ovário e possivelmente em outros tecidos.

Os fitoestrógenos dietéticos e suplementares apresentam uma forma de as mulheres obterem suporte hormonal limitado sem o uso de terapia hormonal.

### **Benefícios cardiovasculares**

Ao contrário da TRH convencional, que demonstrou aumentar o risco de ataque cardíaco entre mulheres na pós-menopausa, os fitoestrógenos parecem ter um efeito positivo no coração. Em 1999, a FDA autorizou a utilização de alegações de saúde nos rótulos dos alimentos que associam o aumento do consumo de soja a um risco reduzido de doença arterial coronária.

Existem muitos estudos que examinam os efeitos cardiovasculares dos fitoestrógenos. No geral, a pesquisa sugere que as isoflavonas podem reduzir a pressão arterial elevada, melhorar os distúrbios lipídicos, diminuir os níveis de homocisteína, melhorar a saúde vascular e prevenir a aterosclerose. Da mesma forma, as lignanas foram associadas à redução da pressão arterial melhora do metabolismo lipídico e redução do risco cardíaco.

Além da sua capacidade de ativar fracamente os receptores de estrogênio, os fitoestrogênios têm fortes efeitos anti-inflamatórios e de redução do estresse oxidativo, o que pode contribuir para os seus benefícios cardiovasculares.

### **Proteção cerebral**

O estrogênio e compostos semelhantes ao estrogênio protegem as células cerebrais de alterações degenerativas devido ao envelhecimento, estresse oxidativo e danos induzidos por acidente vascular cerebral. Vários estudos demonstraram que o fitoestrógeno genisteína protege animais experimentais dos efeitos da isquemia cerebral, o tipo de lesão observada no acidente vascular cerebral. Além disso, a genisteína demonstrou atividade antiapoptótica, protegendo as células cerebrais

cultivadas da autodestruição ao longo do tempo.

### **Osteoporose e saúde óssea**

Vários estudos foram realizados sobre fitoestrógenos e saúde óssea. Ensaio clínico descobriram que os fitoestrógenos podem aumentar a mineralização óssea, reduzir a reabsorção óssea, melhorar a formação óssea e melhorar os marcadores do metabolismo ósseo. Em conjunto, as suas descobertas sugerem que os fitoestrógenos (principalmente alimentos à base de soja e isoflavonas) podem ajudar a mitigar a perda óssea após a menopausa.

### **Proteção contra o câncer**

Vários estudos observaram uma associação entre o consumo de isoflavonas e a diminuição do risco de câncer de mama. As isoflavonas de soja são seguras em mulheres com alto risco de câncer de mama, incluindo sobreviventes de câncer de mama, e não aumentam o risco de câncer uterino. Além disso, foi demonstrado que as sementes de linhaça, que são ricas em lignanas fitoestrogênicas, reduzem o risco de câncer de mama e o crescimento do tumor de câncer de mama.

Os fitoestrógenos podem proteger contra o câncer de mama, em parte, melhorando o metabolismo do estrogênio. Uma dieta contendo 113-202mg por dia (dependendo do tamanho corporal) de genisteína e daidzeína foi encontrada em um ensaio para aumentar a proporção de estrogênios 2-hidroxilados, protetores para estrogênios 16-hidroxilados, prejudiciais na urina de mulheres na pré-menopausa, um efeito que pode contribuir para um menor risco de câncer de mama a longo prazo. Além disso, evidências emergentes sugerem que os fitoestrogênios inibem a aromatase, a enzima que catalisa a conversão da testosterona em estrogênio, e este efeito pode contribuir para a sua associação com menor risco de câncer de mama.

Lignanas são fitoestrógenos encontrados principalmente em sementes de linhaça, com quantidades menores ocorrendo em sementes de gergelim, alguns brotos e muitos outros alimentos vegetais. Uma revisão abrangente de 21 estudos descobriu que mulheres na pós-menopausa com maior ingestão de lignana tinham significativamente menor probabili-

dade de desenvolver câncer de mama.

Em um ensaio clínico, 32 mulheres que aguardavam cirurgia para câncer de mama foram randomizadas para receber um muffin com ou sem (grupo controle) 25 gramas de semente de linhaça. A análise do tecido canceroso após a cirurgia revelou que os marcadores de crescimento tumoral foram reduzidos em 30-71% no grupo de linhaça, mas não no grupo de controle.

### **Sintomas da menopausa**

Vários estudos demonstraram que os fitoestrógenos naturais podem melhorar os sintomas da menopausa, particularmente ondas de calor. Uma meta-análise abrangente que incluiu resultados de 17 ensaios clínicos descobriu que o tratamento com uma média de 54mg de genisteína por dia, durante um período entre seis semanas e 12 meses, diminuiu com segurança a frequência das ondas de calor em 20,6% e a gravidade das ondas de calor em 26,2%.

### **Cohosh preto**

A raiz de cohosh preto (*Actaea racemosa* ou *Cimicifuga racemosa*) tem uma longa história de uso tradicional no tratamento de distúrbios ginecológicos, e se tornou um medicamento fitoterápico popular para aliviar os sintomas da menopausa. Ensaio clínicos randomizados demonstraram sua eficácia no tratamento de sintomas da menopausa, como ondas de calor, baixa libido, distúrbios do sono e outros sintomas físicos e emocionais. O cohosh preto tem um histórico de segurança, e a preponderância de evidências apoia seu uso no tratamento dos sintomas da menopausa. O cohosh preto e espécies estreitamente relacionadas transmitiram efeitos antiproliferativos nas células do câncer de mama em laboratório, e o uso do cohosh preto não está associado ao aumento do risco de câncer de mama ou às taxas de recorrência.

### **Dongquai**

Dong quai (*Angelica sinensis*) é usado na medicina tradicional chinesa para sintomas ginecológicos, como menstruação dolorosa ou dor pélvica, recuperação do parto ou doença e fadiga/baixa vitalidade, sendo, portanto, referido como “gin-

seng feminino”. Ensaios clínicos randomizados demonstraram que o dong quai, em combinação com outros extratos de plantas, pode aliviar os sintomas da menopausa

### **Raiz de alcaçuz**

A raiz de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*) exerce efeitos semelhantes aos do estrogênio com ativação seletiva de ER-beta. Pesquisas laboratoriais sugerem que os constituintes do alcaçuz inibem a recaptação da serotonina, um efeito que pode contribuir para seu impacto positivo nos sintomas da menopausa. Num ensaio clínico randomizado, o tratamento com 330mg de raiz de alcaçuz, três vezes ao dia, reduziu a frequência e a gravidade das ondas de calor da menopausa, mais do que o placebo, durante oito semanas de tratamento e durante duas semanas após o final do tratamento.

### ***Vitex agnus-castus***

Foi demonstrado que fórmulas fitoterápicas contendo extratos de *Vitex agnus-castus* (*Vitex*), também conhecido como chasteberry, melhoram os sintomas da menopausa, como distúrbios do sono, ondas de calor e bem-estar psicossocial. O *Vitex*, obtido a partir do fruto seco da árvore casta, é utilizado há séculos no contexto da saúde da mulher. Foi demonstrado que modula a sinalização hormonal e de neurotransmissores e alivia os sintomas pré-menstruais em vários pequenos estudos. Estudos laboratoriais demonstraram que os compostos do *vitex* podem ligar-se aos receptores de estrogênio e modular genes responsivos aos hormônios.

### **Vitamina D**

A vitamina D parece conferir efeitos protetores significativos contra o câncer de mama. Num estudo, mulheres com níveis mais elevados de vitamina D tiveram uma redução de quase 70% no risco de câncer de mama em comparação com mulheres com níveis mais baixos, enquanto outro estudo associou níveis baixos de vitamina D a uma sobrevivência reduzida em pacientes com câncer de mama.

Estudos laboratoriais demonstraram que a vitamina D suprime o crescimento e o desenvolvimento do câncer de mama:

- Bloqueando sinais que estimulam o crescimento de células cancerígenas.
- Melhorando sinais que inibem o crescimento de células cancerígenas.
- Modulando a sensibilidade da glândula mamária à carcinogênese.
- Induzindo a morte de células cancerígenas (apoptose).

### **Vegetais crucíferos**

Como couve-flor, repolho, couve e couve-de-bruxelas, contêm compostos que podem ajudar a desintoxicar os produtos da degradação do estrogênio que promovem o crescimento do câncer. Um desses compostos é o I3C, que impede a conversão do estrogênio no metabólito 16-alfa-hidroxiestrone, que promove o câncer de mama, enquanto aumenta a conversão na forma do metabólito 2-hidroxiestrone, que combate o câncer.

### **Óleo de peixe**

O óleo de peixe, com o seu elevado teor de ácidos graxos ômega-3, reduz o risco de câncer, através de vários mecanismos. O óleo de peixe reduz o estresse oxidativo e suprime a produção de muitos mediadores inflamatórios que contribuem para o desenvolvimento do câncer. Pode sensibilizar as células tumorais aos efeitos da quimioterapia, mesmo quando estão presentes metástases, reduzindo potencialmente as doses de quimioterapia necessárias para o tratamento. Num modelo animal de câncer de mama, foi demonstrado que a suplementação com óleo de peixe reduz a metástase óssea.

### **Chá-verde**

Os polifenóis do chá-verde, particularmente um chamado galato de epigallocatequina (EGCG), suprimiram o crescimento e a reprodução de células de câncer de mama humano em laboratório e reduziram o número de tumores de câncer de mama em modelos animais da doença. O chá-verde também inibiu a produção de vasos sanguíneos tumorais, ao mesmo tempo que regula negativamente os receptores de estrogênio que promovem o câncer e aumenta a apoptose.

## Romã

A romã tem sido extensivamente estudada por suas propriedades antioxidantes e potencial de combate ao câncer. No que diz respeito ao câncer de mama, a romã é um agente especialmente promissor devido à sua capacidade de inibir a enzima aromatase, que promove o câncer, e suprimir a geração de vasos sanguíneos pelos tumores.

AMOSTRA  
PARA  
APROVAÇÃO

*bravocomunica*

## CAPÍTULO 9

# ENVELHECIMENTO SEXUAL MASCULINO

Manter os níveis hormonais equilibrados é essencial para a saúde geral dos homens. Infelizmente, os níveis de testosterona dos homens diminuem à medida que eles envelhecem. A maioria dos homens sabe que a testosterona é importante para a função sexual, mas pesquisas indicam que os níveis normais de testosterona estão associados à preservação da função cognitiva, um peso corporal saudável e atividade metabólica, e mais. Além disso, baixos níveis de testosterona têm sido associados ao aumento da mortalidade.

Os níveis de testosterona são afetados por vários outros hormônios e enzimas, como dehidroepiandrosterona (DHEA) (um precursor da testosterona e do estrogênio), aromatase (uma enzima que converte a testosterona em estrogênio) e globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) (uma glicoproteína que se liga à testosterona). Dada a complexa interação entre vários hormônios, proteínas de ligação e várias outras variáveis, testes laboratoriais completos são essenciais antes de se iniciar a terapia de reposição de testosterona.

Várias intervenções naturais, como extratos de semente de romã e cacau, raiz de urtiga e zinco, também podem apoiar níveis saudáveis de testosterona e devem fazer parte de um regime abrangente de equilíbrio hormonal para homens.

Condições para níveis baixos de testosterona:

- Aumento da idade.
- Aumento da gordura corporal/obesidade.
- Doenças crônicas como diabetes e doenças agudas.
- Mau estado nutricional e função hepática.
- Dano oxidativo.
- Diminuição dos níveis de precursores de hormônios esteroides, como DHEA.
- Certos medicamentos.
- Doença dos testículos (hipogonadismo primário).
- Doença envolvendo a hipófise e/ou hipotálamo (hipogonadismo secundário).

## O laboratório e os níveis hormonais

Testes hormonais abrangentes são necessários para obtenção de uma visão geral precisa do equilíbrio hormonal. Os níveis de testosterona livre e total são importantes, mas também o nível de estrogênio (estradiol, E2) e a proporção de testosterona para estradiol. Outros hormônios, como DHEA, bem como proteínas que influenciam a biodisponibilidade hormonal, como SHBG, também devem ser testados.

A importância da testosterona para a função sexual masculina é bem conhecida. Pesquisas substanciais esclareceram o papel crítico que a testosterona desempenha não apenas na manutenção da vitalidade sexual juvenil, mas também na saúde neurológica, saúde óssea, depressão, doenças metabólicas, bem como na indução da perda de gordura naqueles que não conseguem reduzir o peso corporal apenas com dieta e exercícios.

Estudos observacionais demonstraram que a baixa testosterona em homens está associada à síndrome metabólica, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. Além disso, a baixa testosterona total tem sido associada a um aumento substancial na mortalidade. Da mesma forma, uma baixa proporção de testosterona para estradiol foi associada ao aumento da mortalidade cardiovascular. Outros estudos mostraram que o tratamento com testosterona em homens com baixos níveis de testosterona está associado à redução da mortalidade. Ensaios clínicos em andamento fornecerão mais evidências sobre os efeitos da terapia com testosterona em homens com baixos níveis de testosterona em relação a resultados clínicos difíceis, como tempo para eventos cardiovasculares adversos importantes.

Restaurar a testosterona para faixas juvenis em homens obesos de meia-idade resultou em um aumento na sensibilidade à insulina, bem como uma redução no colesterol total, massa gorda, circunferência da cintura e citocinas pró-inflamatórias associadas à aterosclerose, diabetes e síndrome metabólica. No entanto, como existe uma relação bidirecional entre baixa testosterona e doenças metabólicas, como diabetes e obesidade, é imperativo que essas condições também sejam abordadas. Em homens com baixos níveis de testosterona, a terapia com testosterona também melhora signifi-

cativamente a função erétil sempre e quando os níveis de LH estejam altos tentando compensar por estímulo do eixo hipotalâmico-hipofisário.

## **DHEA**

A desidroepiandrosterona (DHEA) é um hormônio produzido a partir do colesterol que segue uma de duas vias, ambas envolvendo conversões enzimáticas em duas etapas, para produzir estrogênios ou testosterona. Assim, os níveis de DHEA podem ter um papel na determinação dos níveis de estrogênio e testosterona, embora o DHEA sozinho raramente seja o bastante para restaurar suficientemente os níveis de testosterona em homens idosos e também possa promover um aumento no estrogênio.

## **Aromatase**

Um dos fatores mais importantes que afetam os níveis de testosterona e a relação entre testosterona e estrogênio é a enzima aromatase. A aromatase é produzida em muitos locais do corpo, incluindo tecido adiposo, gônadas, tecido mamário, cérebro, pele e ossos. A aromatase converte a testosterona em estrogênio, esgotando ainda mais os níveis de testosterona livre e aumentando os níveis de estrogênio. O aumento da atividade da aromatase foi demonstrado no envelhecimento, obesidade, hipertireoidismo e em várias doenças malignas.

## **Globulina de Ligação de Hormônios Sexuais**

A globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) é uma proteína produzida no fígado, que se liga à testosterona e ao estrogênio e regula a biodisponibilidade hormonal. A maior parte da testosterona circulante na corrente sanguínea está ligada à SHBG (60%) ou à albumina (38%). Apenas uma pequena fração (2%) é livre.

A testosterona se liga mais firmemente ao SHBG do que à albumina. Consequentemente, apenas a testosterona ligada à albumina e a testosterona livre constituem as formas biodisponíveis de testosterona, que são acessíveis aos tecidos-alvo e realizam as ações do hormônio essencial. Assim, a biodisponibilidade da testosterona é influenciada pelo nível de SHBG, no entanto, níveis baixos de SHBG podem contribuir para

medições baixas de testosterona total em obesidade e diabetes. O excesso de adiposidade hepática relacionado à doença metabólica, conhecida como doença hepática gordurosa não alcoólica, geralmente, ocorre em conjunto com obesidade e diabetes e demonstrou desempenhar um papel nos níveis mais baixos de SHBG observados nessas condições.

Os homens idosos experimentam uma elevação na produção de SHBG e um aumento na atividade da aromatase. O resultado líquido é uma diminuição nos níveis de testosterona total e livre e um aumento na proporção de estrogênio para testosterona. Como será discutido a seguir, é crucial que essa proporção distorcida seja equilibrada.

### **Obesidade e os benefícios da perda de peso**

O círculo vicioso de baixa testosterona e obesidade tem sido descrito como o ciclo hipogonadal/obesidade. A obesidade também está associada a uma diminuição nos níveis de hormônio luteinizante. O hormônio luteinizante promove a produção de testosterona no testículo. Baixos níveis de testosterona contribuem para o aumento da gordura abdominal, que por sua vez leva ao aumento da atividade da aromatase. Isso aumenta a conversão de testosterona em estrogênio, o que reduz ainda mais a testosterona e aumenta a tendência à gordura abdominal. Certas genéticas também podem desempenhar um papel no desenvolvimento de baixos níveis de testosterona em homens com sobrepeso/obesos.

### **Diabetes**

Assim como a obesidade, o diabetes demonstrou ter uma relação bidirecional com baixos níveis de testosterona: o hipogonadismo é mais comumente encontrado naqueles com a doença, enquanto o tratamento do hipogonadismo com testosterona ajuda a prevenir a progressão do pré-diabetes para o diabetes. Em uma população de 103 homens diabéticos, um terço apresentava baixos níveis de testosterona. Tanto a testosterona livre quanto a total demonstraram ser mais baixas em homens com diabetes.

### **Uso de medicamentos/drogas**

O uso de certos medicamentos, incluindo glicocorticoides, opioides, agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina

(GnRH) (comumente usados para o tratamento do câncer de próstata) e andrógenos para melhoria do desempenho, pode levar à redução dos níveis de testosterona, interrompendo vias críticas para a testosterona. Demonstrou-se que baixos níveis de testosterona persistem por até dois anos ou mais após a cessação do uso indevido de esteroides anabolizantes.

### **Doenças e involução de testosterona**

Doenças críticas e crônicas podem levar a baixos níveis de testosterona. Isso inclui eventos agudos, como traumatismo craniano, ataque cardíaco ou cirurgia, ou doenças crônicas, como doença renal ou pulmonar crônica e cirrose hepática. O fígado produz SHBG e albumina, converte andrógenos em estrogênio e outros metabólitos de testosterona e inativa e remove estrogênio entre outras atividades relacionadas ao metabolismo hormonal. Diminuições na função hepática, incluindo acúmulo de gordura no fígado ou câncer de fígado, podem exacerbar os desequilíbrios hormonais e comprometer os níveis saudáveis de testosterona.

### **Efeitos do declínio relacionado à idade nos níveis de testosterona e terapia com testosterona**

A causa exata da redução relacionada à idade nos níveis de testosterona não é totalmente conhecida, é provavelmente o resultado de uma combinação de fatores, incluindo:

- Aumento da gordura corporal (especialmente gordura da barriga e, portanto, aumento da atividade da aromatase).
- Danos oxidativos aos tecidos responsáveis pela produção de testosterona.
- Redução na síntese testicular de testosterona.
- Diminuição dos níveis de moléculas precursoras, como DHEA.
- Elevação na produção de SHBG.
- Estado nutricional e função hepática.

As consequências do declínio dos níveis de testosterona são impressionantes e um fator em muitas das alterações degenerativas e doenças crônicas que são observadas com o aumento da idade.

## Composição corporal e inflamação

A testosterona afeta o metabolismo das células adiposas e a perda de gordura de várias maneiras: inibindo o armazenamento de gordura ao bloquear uma enzima chave chamada lipoproteína lipase, necessária para a absorção de gordura pelas células adiposas do corpo; estimulando a queima de gordura aumentando o número de receptores específicos na membrana da célula adiposa que libera a gordura armazenada; aumentando a sensibilidade à insulina; aumentando o crescimento das fibras musculares; e diminuindo os depósitos de gordura. Todos esses efeitos promovem a massa corporal magra e reduzem a massa gorda. Ensaios controlados por placebo demonstraram aumentos significativos na massa corporal magra e reduções na massa gorda após vários cursos de tratamento com testosterona em homens mais velhos. Nesses estudos, as maiores mudanças favoráveis na composição corporal foram observadas em participantes com baixos níveis basais de testosterona que receberam terapia com testosterona por 12 meses ou mais.

Evidências emergentes sugerem que a manutenção dos níveis juvenis de testosterona pode ajudar os homens idosos a evitarem uma variedade de doenças mediadas por inflamação, como aterosclerose e artrite. Ao suprimir poderosamente a atividade de uma enzima chamada 5-lipoxigenase, a testosterona acalma uma via pró-inflamatória fundamental envolvida na síntese de moléculas de sinalização conhecidas como leucotrienos. Os leucotrienos são derivados do ácido graxo ômega-6 pró-inflamatório ácido araquidônico. Essas moléculas estão por trás de grande parte do desenvolvimento inflamatório da asma e da bronquite, e desempenham um papel na patologia das doenças cardiovasculares e diabetes.

## Sistema locomotor

A integridade óssea repousa sobre um equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea, que é controlada por múltiplos fatores, incluindo os níveis de estrogênio e testosterona. Em um ensaio clínico, a testosterona aumentou a densidade mineral óssea em homens idosos. Baixos níveis de testosterona também podem contribuir para o desenvolvimento de sarcopenia, a perda de massa muscular e força que é comumente obser-

vada com o aumento da idade e na doença renal ou hepática crônica. A sarcopenia contribui para incapacidade física, mortalidade e morbidade. Foi demonstrado que a suplementação de testosterona tem um efeito positivo no metabolismo e na força muscular e aumenta a massa corporal magra em homens mais velhos.

## **Sistema Nervoso Central (SNC)**

O segredo para envelhecer bem é uma visão otimista da vida e a capacidade de praticar atividades sociais e físicas. No entanto, baixos níveis de testosterona têm sido associados à depressão e outros distúrbios psicológicos. Para piorar a situação dos homens idosos, muitos medicamentos antidepressivos convencionais suprimem a libido. Alguns especialistas sugerem que a terapia com testosterona pode reduzir totalmente a necessidade de medicamentos antidepressivos. Além disso, o tratamento com testosterona muitas vezes aumenta a sensação de bem-estar.

A cognição e o estado de alerta também são governados, em parte, pelos efeitos da testosterona no SNC. Demonstrou-se que baixos níveis de testosterona se correlacionam com pontuações mais baixas em vários testes psicométricos, e efeitos semelhantes foram relatados em homens submetidos à terapia de privação de andrógenos (hormônio masculino) para câncer de próstata.

A testosterona também atua como um agente neuroprotetor endógeno, capaz de manter a integridade do neurônio contra uma variedade de insultos tóxicos, incluindo o estresse oxidativo. Além disso, foi demonstrado que a testosterona reduz o acúmulo de  $\beta$ -amiloide, um fator fisiopatológico na doença de Alzheimer.

A testosterona melhora a sobrevivência dos neurônios em regiões do cérebro vulneráveis a doenças neurodegenerativas. Isto pode explicar a associação de baixos níveis de testosterona em homens com doenças neurodegenerativas. Estudos demonstram que a perda de testosterona ocorreu 5 a 10 anos antes do diagnóstico da doença de Alzheimer, sugerindo que a baixa testosterona é um importante fator de risco para a doença de Alzheimer. Em um estudo clínico de 36 homens recentemente diagnosticados com doença de Alzheimer, o tra-

tamento com testosterona intramuscular com 200mg a cada duas semanas por até um ano foi associado à melhora tanto na capacidade cognitiva geral quanto na função visual-espacial crítica.

## **Metabolismo de Glicose e Lipídios**

A testosterona também tem sido associada à função metabólica.

Especificamente, estudos descobriram que a baixa testosterona em homens se correlaciona com aumento do risco de síndrome metabólica (ou seja, um estado de desregulação metabólica caracterizado por excesso de gordura abdominal, alto nível de açúcar e colesterol no sangue e pressão alta que aumenta o risco de doença cardiovascular). Um estudo clínico descobriu que homens com baixos níveis de testosterona eram duas vezes mais resistentes à insulina do que seus colegas com níveis normais de testosterona, e 90% preenchem os critérios para síndrome metabólica – três vezes mais do que aqueles com níveis normais de testosterona.

Também parece haver uma relação inversa entre baixos níveis de testosterona e diabetes nos homens. Homens com diabetes apresentam níveis mais baixos de testosterona em comparação com homens sem histórico de diabetes. A Terceira Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição de 1.413 homens mostrou que os homens inicialmente classificados no terço mais baixo em relação à testosterona livre ou biodisponível tinham aproximadamente quatro vezes mais chances de ter diabetes em comparação com aqueles classificados no terço superior após os pesquisadores ajustarem os resultados para idade, raça/etnia e adiposidade.

## **Saúde cardiovascular e testosterona**

A pesquisa observacional forneceu evidências de uma associação entre baixos níveis de testosterona e aumento do risco de doença cardiovascular e mortalidade. A administração de testosterona parece estar correlacionada com a melhora em vários fatores de risco cardiovascular, incluindo perfis lipídicos aterogênicos, resistência à insulina, obesidade e propensão a coágulos. Uma meta-análise de 2018 de 37 estudos observacionais, incluindo mais de 43.000 homens, acompa-

nhados por uma média de 6,4 anos, descobriu que baixos níveis de testosterona endógena previam mortalidade geral e cardiovascular e morbidade cardiovascular. Além disso, a investigação identificou uma associação entre baixos níveis de testosterona e aumento da incidência de eventos cardiovasculares em homens com doenças cardiovasculares existentes

Embora os dados disponíveis no final de 2021 sugiram uma associação entre baixos níveis de testosterona e doenças cardiovasculares, estes tipos de correlações são propensos à confusão residual. Além disso, há pesquisas que não mostram essa relação. Ainda são necessários grandes ensaios intervencionistas prospectivos para esclarecer se a terapia com testosterona em homens com baixos níveis de testosterona melhorará os resultados. Um desses estudos em uma população de veteranos do sexo masculino dos EUA com baixos níveis de testosterona e múltiplas comorbidades descobriu que durante um acompanhamento médio de 4,3 anos, o uso de testosterona transdérmica ou intramuscular não foi associado ao risco do desfecho cardiovascular composto (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico, ou tromboembolismo venoso) em homens sem doença cardiovascular existente; no entanto, naqueles com doença cardiovascular existente, o tratamento com testosterona transdérmica foi associado a um risco menor.

### **Próstata e testosterona**

Os andrógenos são essenciais para o crescimento e o desenvolvimento adequados da próstata. Mais tarde na vida, a sinalização androgênica, em particular a ativação do receptor androgênico pelo potente androgênio di-hidrotestosterona (DHT), influencia a proliferação das células da próstata e a função da próstata. Além disso, a aromatização de andrógenos em estrogênios localmente no tecido da próstata pode contribuir para o crescimento da próstata. Os conceitos mais atualizados relacionam os estrogênios às formas mais agressivas de câncer de próstata, por outro lado, as formas de câncer de evolução lenta estariam mais associadas aos níveis de testosterona, onde a participação direta das enzimas 5-alfa redutase e aromatase teriam importância.

## Terapias com testosterona

É importante ressaltar que não existe uma abordagem “tamanho único” para a terapia de reposição de testosterona. Os indivíduos variam e a reposição hormonal requer atenção cuidadosa aos sinais e sintomas, bem como exames laboratoriais periódicos. A escolha de iniciar a reposição de testosterona e o modo de terapia devem ser feitos em consulta com um profissional de saúde qualificado e versado em reposição de testosterona e com base nos níveis hormonais, nos sinais e sintomas do indivíduo.

Para homens cujos níveis de estradiol sobem acima de 40pg/mL durante a terapia com testosterona, nutrientes com propriedades inibidoras da aromatase (por exemplo, crisina e luteolina) podem ajudar a reduzir os níveis de estradiol para uma faixa de 20 – 40pg/mL. Se um ensaio inicial com nutrientes não reduzir adequadamente os níveis de estradiol, então, um ensaio com um medicamento prescrito inibidor da aromatase pode ser justificado, mas deve ser discutido com um profissional de saúde qualificado.

## Vias de administração

### Injeções

O método histórico de administração de testosterona é por injeção intramuscular. As injeções podem ser necessárias a cada uma a três semanas para manter os níveis adequados. Enantato de testosterona (Delatestryl, Xyosted), cipionato de testosterona (Depo-Testosterona) e undecanoato de testosterona (Andriol, Aveed) são exemplos de formas injetáveis de testosterona e são normalmente usados na dosagem de 75 a 100mg semanalmente ou de 150 a 200mg a cada duas semanas. Demonstrou-se que as injeções de testosterona restauram rapidamente os níveis hormonais normais, bem como aumentam a densidade mineral óssea e a massa corporal magra, diminuem o peso corporal e a circunferência da cintura, diminuem alguns marcadores de risco cardiovascular, melhoram a função urinária e erétil e aumentam a qualidade autorrelatada da vida.

Alguns efeitos colaterais foram atribuídos à terapia de injeção de testosterona. Estes incluem dor no local da injeção,

aumento dos níveis de antígeno específico da próstata (PSA) e níveis elevados de hemoglobina e glóbulos vermelhos. Esses efeitos são vistos com mais frequência em dosagens mais altas de testosterona, portanto, monitorar os níveis de testosterona é importante ao longo de seu uso.

### **Abordagens transdérmicas**

A terapia transdérmica com testosterona permite manter níveis de testosterona mais consistentes. Androgel e Axiron são exemplos de géis de testosterona bioidênticos à base de álcool, normalmente usados em doses de 50 a 100mg (5 a 10 gramas de gel de testosterona a 1%) aplicados uma vez ao dia. O local de aplicação depende do produto, por exemplo, Androgel é aplicado na parte superior dos braços e ombros, enquanto Axiron é aplicado na axila. Alternativamente, um adesivo conhecido como Androderm que fornece 2mg ou 4mg de testosterona, ou uma combinação de ambos para 6mg, pode ser usado todas as noites. É difícil comparar doses entre géis e adesivos, uma vez que os géis são absorvidos apenas a uma taxa de 9–14% e, embora a testosterona no Androderm seja absorvida a uma taxa de cerca de 20%, ela é rotulada de acordo com a quantidade absorvível em vez da quantidade realmente presente no adesivo (ou seja, o adesivo de 2mg é fabricado com 9,7mg e o adesivo de 4mg com 19,5mg de testosterona).

Foi demonstrado que a testosterona transdérmica normaliza os níveis hormonais durante um período de alguns dias. Também pode melhorar a densidade óssea, aumentar a massa corporal magra e diminuir a massa gorda, mas seus efeitos na composição corporal são menos substanciais do que com injeções. Por outro lado, os efeitos da testosterona transdérmica no humor e na função sexual parecem ser pelo menos tão robustos quanto com a injeção.

Os efeitos colaterais adversos associados ao uso transdérmico de testosterona incluem irritação da pele, que é mais comum com adesivos do que com géis. A testosterona transdérmica também pode causar um aumento nos níveis de PSA que depende da dose que está sendo usada. É importante ressaltar que o gel residual de testosterona na pele ou na roupa da pessoa que usa testosterona transdérmica pode ser transferido por contato direto com outras pessoas e foi relatado que

causa problemas como puberdade precoce (ou seja, início anormalmente precoce da puberdade) em crianças.

### **Preparações orais**

Até recentemente, a terapia oral com testosterona era prejudicada pela baixa biodisponibilidade devido à extensa transformação no fígado após a absorção pelo trato gastrointestinal, bem como à potencial toxicidade hepática. O undecanoato de testosterona é um éster de testosterona que demonstrou ter biodisponibilidade oral suficiente para normalizar os níveis baixos de andrógenos sem danificar as células do fígado ou afetar adversamente a função hepática. Mas como sua absorção ainda é inconsistente e a meia-vida curta, geralmente é administrado em doses divididas, totalizando 120-240mg por dia, com refeições ricas em gordura para otimizar seus efeitos. Além de restaurar os níveis hormonais normais, a testosterona oral demonstrou melhorar a densidade mineral óssea e a composição corporal de forma semelhante à testosterona transdérmica e tem efeitos positivos na função sexual, humor, cognição e qualidade de vida.

Foi relatado que a testosterona oral causa efeitos colaterais adversos relacionados à dose, como distúrbios digestivos, aumento do hematócrito, piora da pressão arterial elevada e diminuição dos níveis de colesterol HDL. No entanto, em contraste com outras formas de terapia com testosterona, vários ensaios clínicos com duração de um ano descobriram que o undecanoato de testosterona oral, em doses de 160mg a 240mg por dia, não aumentou os níveis de PSA ou o volume da próstata em homens idosos em tratamento.

### **Implantes subdérmicos**

#### **Considerações de segurança com a terapia de reposição de testosterona**

A segurança a longo prazo da terapia de reposição de testosterona em homens mais velhos ainda não foi claramente estabelecida. É importante observar que a terapia de reposição de testosterona pode desencadear o crescimento de câncer de próstata metastático existente. Além disso, tem sido associada ao aumento do número de glóbulos vermelhos, especialmente quando administrada como injeções intramus-

AMOSTRA PARA APROVAÇÃO

culares e em doses mais altas. Ter excesso de glóbulos vermelhos em circulação poderia teoricamente aumentar o risco de coágulos sanguíneos, levando a uma maior probabilidade de trombose venosa e embolia pulmonar, bem como trombose arterial, resultando em ataque cardíaco ou derrame. Em um estudo observacional que comparou o uso de testosterona em 19.215 homens com tromboembolismo venoso (trombose venosa e embolia pulmonar) e 909.530 homens na população em geral, o tromboembolismo venoso foi 63% mais provável durante os primeiros seis meses de uso de testosterona, mas a correlação desapareceu após seis meses. No entanto, meta-análises de dados de ensaios controlados não encontraram um risco aumentado de desfechos relacionados a coágulos sanguíneos em homens tratados com testosterona.

A American Urological Association indicou que a terapia com testosterona é contraindicada nas seguintes condições:

- Hematócrito alto.
- Câncer de próstata localmente avançado ou metastático.
- Por três meses após um evento cardiovascular (por exemplo, ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral).
- Homens em idade reprodutiva atualmente tentando engravidar uma mulher.

AMOSTRA

Outras diretrizes sugerem que homens com câncer de mama, sintomas graves do trato urinário inferior, ou seja, devido a HBP (Hipertrofia Benigna da Próstata) grave e apneia obstrutiva do sono devem evitar a terapia com testosterona devido à possibilidade de agravamento dessas condições. Por outro lado, a terapia de reposição de testosterona pode ser considerada para homens com HBP leve à moderada e homens que foram tratados por câncer de próstata e sem evidência atual de doença ativa.

### **Aumentar a testosterona e suprimir os níveis de estrogênio naturalmente**

Para os homens que optam por não (ou são aconselhados a não) usarem a terapia de reposição hormonal, os nutrientes podem desempenhar um papel vital em um programa abrangente projetado para reduzir o impacto do envelhecimento na produção e metabolismo de hormônios sexuais.

## Nutrientes para a produção de testosterona

### Extrato de romã

A romã (*Punica granatum*) e os extratos de romã mostraram efeitos positivos nos níveis de testosterona nos homens. Um estudo transversal controlado de medidas repetidas em 60 voluntários (22 homens e 38 mulheres) examinou os níveis salivares de testosterona três vezes ao dia (manhã, meio-dia e tarde) e ao final de duas semanas de ingestão de suco de romã (500mL, diariamente). Os níveis de testosterona salivar aumentaram significativamente (24% em média) após uma e duas semanas de consumo de suco de romã em homens e mulheres em comparação com a linha de base. As romãs também são uma rica fonte de elagitaninos, que são metabolizados em vários produtos após o consumo. Estudos pré-clínicos identificaram que o composto derivado do elagitanino, urolitina B, atua como um forte inibidor da aromatase, a enzima que converte a testosterona em estrogênio, o que pode ajudar a melhorar a eficácia da suplementação de testosterona.

### Extrato de semente de cacau Theobroma

*Theobroma cacao*, comumente chamado de cacaueteiro, produz sementes de cacau ricas em polifenóis como a epicatequina, essas sementes também podem ser transformadas em chocolate. Estudos pré-clínicos identificaram que os principais polifenóis encontrados nas sementes de cacau podem aumentar a produção de testosterona e óxido nítrico. O óxido nítrico pode aumentar os níveis de testosterona por atuar nos neurônios envolvidos na liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas que aumentam os níveis do hormônio luteinizante, hormônio responsável pela produção de testosterona nos testículos.

### Zinco

Este mineral está envolvido em quase todos os aspectos da reprodução masculina, incluindo o metabolismo da testosterona, a formação e a motilidade dos espermatozoides. Um excelente exemplo da utilidade do zinco foi ilustrado em um estudo de 37 homens inférteis com diminuição dos níveis de testosterona e baixa contagem de esperma associada. Os ho-

mens receberam 60mg de zinco diariamente durante 45 a 50 dias. Na maioria dos pacientes, os níveis de testosterona aumentaram significativamente e a contagem média de espermatozoides aumentou de 8 milhões para 20 milhões. Alguns homens necessitam de níveis mais elevados de zinco para suprimir adequadamente a aromatase.

## **DHEA**

É um hormônio importante que tende a diminuir de forma constante com a idade. Um estudo de 2006, avaliando a suplementação de DHEA em homens com idade média de 65 anos, descobriu que os homens experimentaram aumentos significativos na testosterona e reduções significativas na lipoproteína de baixa densidade. Uma meta-análise de 2020 de 42 publicações descobriu que a administração de DHEA aumentou significativamente os níveis de testosterona, e os efeitos foram mais pronunciados com o aumento da dose e da duração do tratamento.

## **Tribulus**

O *Tribulus terrestris*, também conhecido como Puncture vine, contém o ingrediente ativo protodioscina, que é supostamente convertido em DHEA no corpo. Essa atividade de aumento do DHEA pode explicar a reputação da videira punctura como um afrodisíaco.

## **Antioxidantes**

Uma razão pela qual a produção de testosterona pode diminuir com o avanço da idade é o dano oxidativo nos tecidos que produzem testosterona. Um estudo que examinou o papel dos antioxidantes no desequilíbrio hormonal masculino em homens idosos observou que os suplementos antioxidantes (incluindo vitaminas A e E, zinco e selênio) apoiaram a produção de testosterona.

## **Luteolina**

A luteolina é um flavonoide encontrado em várias frutas e vegetais, como aipo, salsa, repolho e maçãs. Estudos pré-clínicos sugerem que a luteolina pode diminuir a atividade e a expressão da aromatase, a principal enzima responsável pela conversão de testosterona em estrogênio, tanto *in vitro* quan-

to *in vivo*. Em células de Leydig de ratos (as células responsáveis pela produção de andrógenos nos testículos), a luteolina regulou positivamente a expressão da proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR), que controla o transporte de colesterol para a mitocôndria e aumenta a conversão de colesterol no precursor da testosterona, pregnenolona.

### **Crisina**

O bioflavonoide crisina é um inibidor natural da aromatase. Fisiculturistas têm usado a crisina como um suplemento de aumento de testosterona, porque minimiza a conversão de testosterona em estrogênio. Embora a crisina tenha baixa biodisponibilidade oral, sua biodisponibilidade pode ser significativamente aumentada pela coadministração com o extrato de pimenta preta, piperina, aumentando assim suas ações como um inibidor da aromatase.

### **Raiz de urtiga**

As lignanas contidas no extrato de raiz de urtiga podem ajudar a prevenir a ligação do SHBG (Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais) à testosterona. Isso pode ajudar a garantir que a testosterona livre esteja disponível para promover a vitalidade masculina e a função sexual juvenil. O extrato de raiz de urtiga é amplamente utilizado, seja em combinação com saw palmetto, ou sozinho, para alívio dos sintomas de HBP.

### **Óleo de peixe**

Um estudo examinou como os ácidos graxos essenciais EPA e DHA afetaram os níveis de SHBG em homens de 43 a 88 anos de idade. Depois de controlar outras variáveis, os pesquisadores concluíram que tanto o EPA quanto o DHA diminuíram os níveis de SHBG em homens de meia-idade e idosos.

### **Proteína**

Embora o consumo adequado de proteínas seja vital para manter a massa muscular, também é importante para manter os níveis de testosterona. Um estudo examinou a relação entre dieta e SHBG e descobriu que dietas com baixo teor de proteína em homens de 40 a 70 anos podem levar a níveis elevados de SHBG e, conseqüentemente, diminuição da bioatividade da testosterona.

## Produtos naturais para apoiar a função sexual

### Muira puama

Muira puama, *Ptychopetalum olacoides*, cresce na região amazônica do Brasil. É considerado um afrodisíaco e um tratamento eficaz para a impotência. Foi estudado por Jacques Waynberg, um sexólogo médico proeminente no Instituto de Sexologia em Paris. Em um de seus estudos, homens com perda de libido receberam 1,5 gramas/dia de muira puama por duas semanas. Sessenta e dois por cento classificaram o tratamento como tendo um efeito dinâmico e 52% com disfunção erétil classificaram o tratamento como benéfico. Em outro estudo, o tratamento com muira puama foi administrado a 100 homens, com 18 anos ou mais, com impotência e/ou perda da libido. Um aumento significativo na frequência de relações sexuais foi relatado em 66% dos homens. Dos 46 homens que reclamaram de perda de desejo, 70% relataram intensificação da libido com o tratamento. A estabilidade da ereção durante a relação sexual foi restaurada em 55% dos homens, e 66% dos homens relataram uma redução na fadiga.

### Maca

A maca tem sido usada entre os povos indígenas na região dos Andes há séculos. É um reputado afrodisíaco e potenciador da fertilidade. Pesquisadores peruanos conduziram um estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego em um pequeno grupo de homens de 21 a 56 anos. Os resultados mostraram que, em comparação com o placebo, a maca melhorou os relatórios subjetivos do desejo sexual masculino. Os indivíduos consumiram 1.500mg ou 3.000mg de maca, ou placebo, por três meses. Após oito semanas, foram observadas melhorias no desejo sexual entre os indivíduos que consumiram maca.

### L-carnitina

A L-carnitina é um derivado de aminoácido que pode ser mais ativo que a testosterona em homens idosos que apresentam disfunção sexual e depressão causada por deficiência de andrógenos. Em um estudo clínico, tanto a testosterona quanto a carnitina melhoraram o desejo sexual, a satisfação sexual e a tumescência peniana noturna, mas a carnitina foi

mais eficaz que a testosterona na melhoria da função erétil, da tumescência peniana noturna, do orgasmo e do bem-estar sexual geral. A L-carnitina também foi mais eficaz do que a testosterona no tratamento da depressão. No entanto, a carnitina não demonstrou aumentar os níveis de testosterona livre ou total, sugerindo que diferentes mecanismos estavam em jogo.

## Nutrigenômica e próstata

### Indol-3-carbinol (I3C)

O I3C protege contra metabólitos perigosos do estrogênio e subsequente câncer de próstata. Uma ingestão adequada de I3C, por meio de vegetais como brócolis, couve de Bruxelas e repolho, ou por meio de suplementos, pode ser muito útil para homens idosos, tanto para manter os metabólitos indesejáveis do estrogênio, como 16-alfa-hidroxiestrone, quanto para diminuir o risco de câncer de próstata.

### Câncer

Estudos demonstraram que o I3C aumenta a proporção de 2-hidroxiestrone para 16-alfa-hidroxiestrone.

### Pygeum

Um extrato da casca da cerejeira africana nativa, *Pygeum africanum*, tem sido usado na Europa para tratar a HBP desde 1960, e atualmente, é o agente terapêutico mais comumente usado para essa condição na França. Uma teoria para a ação anti-HBP do Pygeum envolve a conversão reduzida de testosterona em di-hidrotestosterona (DHT), um potente metabólito da testosterona que pode exacerbar a HBP, por meio da enzima 5-alfa-redutase. Um estudo recente identificou que N-butilbenzeno-sulfonamida (NBBS) foi isolada de *P. africanum* como um antagonista específico do receptor de androgênio (AR). O NBBS inibe a transativação mediada por AR e receptor de progesterona (PR), bem como a expressão endógena de PSA e o crescimento de células de câncer de próstata humano.

### Saw Palmetto

Na Europa, o saw palmetto (*Serenoa repens*) tem sido amplamente utilizado como medicamento para reduzir os sinto-

mas da HBP. O Saw palmetto tem múltiplos mecanismos de ação: inibição da 5-alfa-redutase; inibição da ligação de DHT ao receptor de androgênio; redução do componente inflamatório do crescimento da próstata (pela inibição da COX-2 e de uma enzima chamada 5-lipoxigenase); indução de apoptose e inibição da proliferação de células prostáticas. Seus benefícios clínicos relacionados ao aumento da próstata incluem redução da urgência urinária noturna, diminuição do volume residual de urina na bexiga e menos desconforto dos sintomas de micção.

AMOSTRA  
PARA  
APROVAÇÃO

*bravocomunica*

## CAPÍTULO 10

# TERAPIA DE MODULAÇÃO HORMONAL BIOIDÊNTICA

Em 2002, foi realizado um importante trabalho em mulheres menopausadas utilizando suplementos hormonais sintéticos. Com esse trabalho, chegou-se à conclusão de que a administração destes fármacos estava associada ao aumento da incidência de câncer de mama e do endométrio e, principalmente, que sua atividade mitogênica piorava quando se associava à progesterona, lembrando que praticamente não existia a progesterona natural, mas sim uma medroxiprogesterona ou progestina, que tem características químicas parecidas com as da progesterona, porém, que não mantém suas propriedades fisiofarmacológicas.

As progestinas nunca foram de grande amizade com o ginecologista, tendo sido utilizadas por um curto período de tempo, pelo fato de se associarem a quadros depressivos e, principalmente, ao ganho de peso. Após este trabalho, que jogava para baixo toda pirâmide de características fisiológicas benignas da modulação hormonal, começou-se a mudar de ideia. Até 2002, acreditava-se que a modulação hormonal no sexo feminino viria associada, principalmente, com:

- 1) Diminuição da osteoporose, de modo que as mulheres não ficariam como um réptil invertebrado.
- 2) Melhora da capacidade cognitiva cerebral.
- 3) Proteção de seu corpo contra doenças cardiovasculares.
- 4) Melhora da qualidade de vida.

Este trabalho, definitivamente, concluiu que nestes pacientes acontecia praticamente o contrário:

- 1) Aumentava a incidência de doenças cardiovasculares, principalmente nos dois primeiros anos da administração de hormônios.
- 2) Não ocorriam mudanças cognitivas, nem a diminuição de incidência da demência senil.
- 3) Não existiam alterações fundamentais na qualidade de vida.
- 4) Definitivamente, o único aspecto positivo da administração de modulação hormonal seria a manutenção óssea ou o efeito inibitório dos osteoclastos, causado pelos estrogênios, e o efeito desestimulador dos osteoblastos, causado

pela administração de progesterona.

Em 1999, um livro denominado “Ginecologia e Obstetrícia na Ortomolecular” já afirmava que jamais os profissionais da área de saúde tiveram tanta facilidade de poder induzir a mitose celular, principalmente por desconhecimento dos processos mitogênicos celulares, através de hormônios.

Naquela época, ou pelo menos até 2002, considerava-se que era necessária a administração de hormônios, inclusive em pacientes que ainda não tinham decretado menopausa, como forma de melhorar a qualidade de vida.

Em 1999, a Ortomolecular determina que:

- 1) Deve-se administrar hormônios somente aos pacientes que aparentemente apresentam sintomas associados à fase do climatério ou da andropausa.
- 2) A administração dos hormônios deverá ser feita na menor quantidade possível ou, pelo menos, em tempo razoável até o sumiço dos sintomas que determinam sua administração.
- 3) É importante ponderar, principalmente, a administração dos hormônios bioidênticos em pacientes deficitários, devido às suas características similares aos hormônios que existem dentro do organismo.

Em 2003, a Sociedade Americana de Ginecologia e Obstetrícia realizou avaliação dos trabalhos publicados em julho de 2002, quando chegou à seguinte conclusão: administram-se hormônios nas menores quantidades possíveis, pelo menor tempo, até a resolução dos sintomas que levaram à administração dos hormônios. Em outras palavras, a Sociedade de Ginecologia Americana chegava à mesma conclusão da Ortomolecular, quatro anos mais tarde. O único ponto em que não existe consenso é na utilização da terapia de modulação hormonal bioidêntica, e isso, evidentemente, acontece pelo fato de que não existe apoio explícito e direto das indústrias farmacêuticas, que são os grandes agentes de manutenção da atividade americana, em geral.

Como consequência deste fenômeno, a partir de 2002, acentua-se a administração dos hormônios bioidênticos, através de uma via denominada antienvhecimento, que protocola um grande impulso à administração dos hormônios.

Porém, esse mesmo tipo de estímulo pode acarretar uma série de problemas, principalmente ao paciente que está sendo administrado, já que:

- 1) A administração em pacientes com concentrações fisiológicas dos hormônios poderá acentuar a mitose celular.
- 2) A ideia de que a modulação hormonal deverá levar um indivíduo de 50 anos aos níveis hormonais de um indivíduo de 20 anos não é cientificamente aceitável, pelo fato de que as células de um paciente de 50 anos já têm as características do paciente dessa idade, e dificilmente existirá uma tendência para que elas virem células jovens, já que, aquelas que principalmente se multiplicam, terão características parecidas com as das células progenitoras. Porém, normalmente são consequências de células envelhecidas. E, portanto, estímulos similares a pacientes jovens poderão ser um estímulo mitogênico em pacientes idosos.
- 3) A suplementação de hormônios bioidênticos em pacientes deficitários já tem demonstrado ser altamente eficiente e, eventualmente, menos associada aos efeitos colaterais da utilização dos hormônios sintéticos. O problema básico nos hormônios sintéticos é que seus efeitos colaterais estão associados aos fatores químicos, que se associam aos hormônios para permitir sua biodisponibilidade.
- 4) Acreditar na segurança dos hormônios bioidênticos como uma forma de administrar discriminada é voltar ao passado e, provavelmente, funcionar como agentes financiadores de processos de multiplicação celular desorganizada, que poderá novamente aumentar a incidência dos processos tumorais.

Em 2007, cinco anos depois de ter sido publicado o trabalho demonstrando a associação dos hormônios bioidênticos com a incidência de câncer, aparece publicado um trabalho mostrando que a diminuição no receituário de mais de 10% da administração dos hormônios sintéticos acarretou na diminuição de 8% da incidência de câncer de mama na população que costumava consumir este tipo de hormônio. Porém, meses depois, outro trabalho mostrava que a administração de hormônios sintéticos, inclusive depois de ter sido suspensa em alguns pacientes, poderia, ainda, manter a atividade mitogênica

ou ser fator mitogênico durante este período, independente da suspensão. Sugeriam para estes pacientes a administração de medicamentos ou de complementos que pudessem inibir a oxidação do estradiol, considerando um dos fatores mais importantes, principalmente naqueles pacientes com moduladores genéticos associados à incidência de câncer.

Definitivamente, devemos considerar a terapia de modulação hormonal como a opção terapêutica a ser implantada em pacientes na fase da menopausa, do climatério e da andropausa. E para aqueles pacientes, nos quais laboratorialmente está explicitamente demonstrada a deficiência desses hormônios, e, principalmente, quando os sintomas associados identificam uma correlação entre as deficiências laboratoriais e as necessidades do paciente, deve ser seguida a administração contínua, por um determinado tempo, de uma modulação hormonal.

É importante, também, assinalar que nos tempos atuais, graças ao conceito da Medicina Antienvhecimento (um conceito errado, porém popular), devido aos seus resultados, ocorre a administração contínua do hormônio de crescimento nos pacientes no processo do envelhecimento. E com isso, acredita-se que ele seja fator que permita melhorar a qualidade e a quantidade de vida destes pacientes, com o intuito de que os valores dos hormônios de crescimento devam ser compatíveis com os dos indivíduos no fim da adolescência.

Normalmente, o critério não é cientificamente aceitável. Os pacientes sentem melhora, principalmente no desenvolvimento da massa muscular e na diminuição da massa gordurosa. Eles precisam fazer aplicações diárias, e a suspensão do tratamento vem associada à perda de todos os ganhos acontecidos em um período extremamente rápido, de 6 semanas.

O uso do hormônio de crescimento, como seu nome indica, quando utilizado inadequadamente e aumentando os níveis plasmáticos dos hormônios de crescimento livre ou daqueles ligados à proteína (IGF-1 e IGFBP-3), pode fazer crescer todo tipo de tecido e, evidentemente, associar-se ao processo mitogênico celular.

O hormônio de crescimento administrado em pacientes nos quais existem evidentes deficiências desse hormônio, cli-

nicamente associado e laboratorialmente determinado, tem grandes efeitos benéficos aos pacientes e, mantendo-se as concentrações plasmáticas dos exames laboratoriais, sua segurança é muito alta, predominantemente nesses casos.

## **Terapia de modulação hormonal na menopausa e no climatério**

Após termos determinado as deficiências hormonais através dos exames laboratoriais e sua associação com a clínica do paciente, é importante determinar como será realizada a administração dos hormônios bioidênticos nos pacientes na fase da menopausa e do climatério.

A terapia de modulação hormonal (como veremos nos próximos capítulos) poderá ser feita de múltiplas formas. Na ausência de sintomas vasomotores é suficiente a utilização do estradiol bioidêntico, principalmente associado a um gel transdérmico administrado todos os dias.

Sua principal administração é feita principalmente para os pacientes que apresentam:

- 1) Alterações estéticas cutâneas.
- 2) Alterações da lubrificação vaginal.
- 3) Início de perda óssea, que é igual à osteopenia, ou, eventualmente, associação do estriol junto com o estradiol, onde existem sintomas vasomotores. Nesses casos, normalmente, é recomendada a associação de hormônios bioidênticos bi-conjugados, onde se utiliza 80% da concentração em forma de estriol e 20% em forma de estradiol.

Nas mulheres menopausadas, a maior parte da concentração induz os hormônios que fazem o tecido gorduroso, já que existe uma pequeníssima produção a nível da cápsula suprarrenal, que, quando sua atividade não é realizada em forma de estradiol, é acumulada em forma de estrona. Inclusive, aqueles pacientes que querem ter a atividade imediata produzida pelo estradiol no controle de sintomas vasomotores podem ter um mecanismo de depósito e, nestes casos, utilizar a modulação hormonal triconjugada na proporção de 80% de estriol, 10% de estrona e 10% de estradiol.

Normalmente, a administração é feita com um gel trans-

dérmico, a aplicação deve ser realizada nos mesmos horários, todos os dias, e ser utilizada por tempo suficiente até controlar os sintomas que nos interessam nestes pacientes.

Em pacientes que têm simplesmente alterações da lubrificação vaginal, pode ser utilizado o estriol bioidêntico com aplicações diretamente intravaginais. Não existem trabalhos mostrando efeitos adversos ou, eventualmente, associação mitogênica com uso do estriol, que é considerado um dos hormônios mais seguros que existem para sua utilização.

Em mulheres menopausadas, nas quais existem sintomas associados à perda da libido, conhecidos vulgarmente como frigidez, é importante a utilização dos níveis dos hormônios de testosterona. Normalmente, a utilização de testosterona é feita por via transdérmica, podendo ser aplicada em qualquer região cutânea do organismo ou a nível clitoriano, porque a maior parte dos receptores testosterônicos estariam localizados no clitóris, que é um remanescente embrionário do pênis.

As doses de testosterona para mulheres são, normalmente, um décimo das doses dos homens, são representativas das concentrações plasmáticas da mulher em analogia ao homem, em uma relação 1:10.

Evidentemente, é necessário fazer avaliações laboratoriais contínuas nos pacientes do sexo feminino, nos quais se está fazendo a terapia de modulação hormonal, incluindo metodologia radiológica como a ultrassonografia e a radiografia de mama, ultrassonografia pélvica e a densitometria óssea.

No último caso, a densitometria óssea que esteja mostrando alteração fundamental de osteopenia para osteoporose, além da administração de medicamentos como os biofosfonatos, deve incluir a administração do cálcio, da vitamina D3, que é a forma mais ativa da vitamina D, principalmente na sua conversão de 1-25-hidrocolecalciferol, que seria o fator que diminui a eliminação de cálcio do organismo e recoloca no plasma, permitindo melhor biodisponibilidade desse cálcio.

O boro tem um fator doador do grupo das hidroxilas para ativar a pregnenolona em 17-hidroxipregnenolona, que é a forma ativa da formação dos hormônios dentro do organismo, e a vitamina K, que serve o grupo carboxila, necessário para a conversão do ácido glutâmico em carboxiglutâmico, sendo o

fator que permite a presença de duas cargas negativas que vão afixar o cálcio, que tem duas cargas positivas.

Em muitos destes pacientes, principalmente com o histórico progressivo ou com alterações mamárias ou substituições gordurosas de mamas, é importante também fazer a correlação entre os níveis de 2-16-hidroxiestradiol.

Um exame simples realizado com a primeira urina da manhã é o exame que mostra o efeito mitogênico que eventualmente possa acontecer, principalmente nas mulheres em que está sendo feita a modulação hormonal. Níveis elevados de 16-hidroxiestradiol requerem a utilização de suplementos que aumentem sua rápida conversão em 2-hidroxiestradiol ou de suplementos antioxidantes que inibam o seu efeito oxidativo. Entre as substâncias mais importantes para modular a conversão de 16-hidroxiestradiol, incluem-se:

- 3-indol-carbinol.
- Lignanas ou enterolactonas.

Dentre as atividades mais importantes para inibir a oxidação do 16-hidroxiestradiol, incluímos:

- a) Vitamina E.
- b) Vitamina C.
- c) Vitamina B2.
- d) Selênio.
- e) Ácido alfa-lipoico.
- f) Licopeno.

Evidentemente, nos casos que existam contraindicações relativas absolutas ao uso dos hormônios bioidênticos, eles poderão, eventualmente, ser associados aos fitoterápicos. Alguns desses fitoterápicos, inclusive em condições ideais, poderiam ser utilizados de forma associada com a terapia de modulação hormonal bioidêntica, por participarem principalmente de um efeito protetor, bloqueando os receptores alfa de mamas, que são mitogênicos, e estimulando os receptores beta de mamas, que são antimitogênicos. Isso irá favorecer o efeito dos hormônios bioidênticos nos receptores periféricos no alívio dos sintomas associados ao processo do envelheci-

mento, assim como da menopausa e do climatério.

## **Pró-hormônios na modulação hormonal feminina**

Alguns pró-hormônios têm sido utilizados como forma de suplementação nutricional no tratamento da menopausa e do climatério. Para isso, é importante lembrar que a matéria-prima mais importante para as sínteses dos hormônios é o colesterol. E, desse colesterol, sintetizam-se todos os hormônios, tanto os masculinos quanto os femininos, assim como também participam nas sínteses do cortisol e da vitamina B2.

No meio do caminho desta síntese hormonal, encontramos dois fatores extremamente importantes denominados pregnenolona e DHEA.

### **DHEA**

É considerado um dos pró-hormônios mais importantes dentro do organismo, irá sintetizar a testosterona e os hormônios femininos.

O DHEA pode ser utilizado em doses que variam de 5 a 50 miligramas por dia, porém, o DHEA puro, em doses acima de 50 miligramas, demonstrou que poderia também ter um efeito mitogênico similar à administração dos hormônios, porque ele vai terminar se convertendo em hormônios masculinos e/ou femininos. E com as doses acima de 50 miligramas por dia, podemos ter fenômenos femininos e/ou masculinos.

### **Pregnenolona**

A pregnenolona é considerada um hormônio mãe e que dá lugar à formação de praticamente todos os outros hormônios. Por isso, é um hormônio pouco ativo, já que tem que se dividir em “n” números de partes para permitir que todos os hormônios sejam formados de uma forma mais ou menos proporcional.

A pregnenolona, normalmente, é muito bem tolerada dentro do organismo e sempre deve ser administrada junto com o boro, como fator importante na conversão de 17-alfa-pregnenolona. Sua eficácia como um tratamento de modulação hormonal é pequena, sendo pouco utilizada para este fim. Contudo, ela é utilizada como um modulador associado a outros hormônios que vão ser administrados dentro do organismo.

## Estresse

Se analisarmos atentamente as linhas acima, podemos ver claramente que o hormônio mais importante na defesa do organismo perante uma situação de estresse, denominado cortisol, também é produzido dentro do metabolismo do colesterol e nas sínteses dos hormônios sexuais. Essa é a razão pela qual sabemos, hoje, que climatérios antecipados, alterações sexuais, involuções do desejo sexual ou libido estão altamente associados aos níveis de estresse, já que, nesses casos, a pregnenolona termina desviando-se para aumentar a produção do cortisol em detrimento da formação dos outros hormônios.

Por isso, hoje, o estresse é considerado um dos fatores mais importantes associados ao envelhecimento sexual, tanto masculino quanto feminino. É importante frisar que muitas das pílulas que foram liberadas no mercado são utilizadas, principalmente, para estimular o desejo sexual, e são utilizadas em pacientes jovens como uma forma de incrementar sua segurança no momento de desenvolver o relacionamento sexual, porque os altos níveis de estresse devido às circunstâncias socioeconômicas podem determinar um processo involutivo temporário ou modulações inadequadas dos ciclos hormonais.

## Terapia de modulação hormonal masculina

A decadência da testosterona não acontece subitamente no homem como acontece com a queda dos níveis de estrogênio e de progesterona na mulher.

A testosterona faz uma pequena decadência em torno dos 35 anos de idade, faz uma nova pequena queda em torno dos 45 anos de idade por apresentar grandes modificações orgânicas e, posteriormente, a partir da quinta década, começa a declinar de uma forma linear, atingindo uma concentração de aproximadamente 25% da sua concentração de quando tinha 30 anos de idade.

A diferença na mulher, que nasce com um número definitivo de óvulos, é que ela terá o processo fértil, que irá acontecer entre os 12 e 13 anos de idade, até os 45 anos. O homem mantém sua fertilidade pelo resto da vida, devido ao fato de ter células progenitoras que vão constantemente produzindo os espermatozoides. É daí que vem uma piada clássica do mercado

que diz: “Ter um filho com 82 anos? (Ele acredita que o filho é dele?)”. Porém, isso não é motivo de discussão neste livro.

Nós vimos que a capacidade reprodutora do homem se mantém até o fim, e que, provavelmente, alguma medida esteja associada à capacidade de manter a atividade sexual até o fim da sua existência.

Os níveis de testosterona, as diferenças dos níveis de estrogênio e da progesterona sofrem uma variação durante os vários períodos do dia, o que se denomina de ritmo circadiano. As concentrações de testosterona no homem são dez vezes maiores do que as concentrações de testosterona nas mulheres, portanto, sua administração deverá ser em uma concentração de no mínimo dez vezes mais, em média, dez vezes maiores do que as concentrações habitualmente administradas para as mulheres.

Quando se decide fazer uma administração de testosterona em homem, após ter sido feita uma exaustiva avaliação laboratorial e, principalmente, uma profilaxia prostática, a mesma pode ser administrada por via intramuscular, por via oral, que é pessimamente absorvível, por via transdérmica e por via parenteral, principalmente em forma de depósito.

A testosterona deveria ser administrada pelo menos em duas doses por dia, quando utilizada por via transdérmica, ou 1 vez por dia, onde normalmente é administrada no período da noite, quando as concentrações de testosterona se encontram nos seus menores níveis e, principalmente, porque a maior parte da atividade sexual é realizada durante este período do dia.

A testosterona, para manter sua atividade, vai rapidamente se converter em 5-DHT (5-hidroxitestosterona), que é a forma ativa da testosterona, através de uma enzima chamada 5-alfa-redutase, e que depende do zinco para funcionar.

Muitos pacientes que têm altos níveis de estresse por causa das sínteses de cortisol, precisam de zinco para este efeito. Podem apresentar níveis subclínicamente baixos, níveis plasmáticos do zinco que lentificam a velocidade de conversão em hidroxitestosterona. Muitos destes pacientes ativam outra enzima chamada de aromatase, que irá aumentar sua conversão em estradiol.

A oxidação errada do estradiol, principalmente nos carbonos 2 e 4, é um fator mitogênico associado às células prostáticas.

Hoje, considera-se que os tumores de próstata estão associados a altos níveis de testosterona na sua forma ativa e, sobretudo, a altos níveis de estradiol na sua oxidação nos carbonos 2 e 4.

Vários tipos de fitoterápicos têm sido utilizados como forma de modular a 5-alfa-redutase e a aromatase. No primeiro caso, tem sido utilizado o Saw palmetto e no caso da aromatase é utilizada a crisma. Para ambos os tipos têm-se visto a administração diária, na alimentação, de 30 gramas de pó de linhaça, que é um fator importante de modulação enzimática para estes pacientes.

As terapias de modulação hormonal em homens com deficiências claramente estabelecidas vêm associadas com uma série de benefícios, que podem ser:

- Aumento de massa muscular.
- Diminuição de peso.
- Melhora da capacidade cognitiva.
- Melhora do rendimento físico.
- Aumento da euforia.
- Controle do desgaste ósseo.
- Aumento do rendimento cardíaco, dentre outras qualidades.

A administração de testosterona em pacientes com níveis normais, que inclusive estejam reclamando da alteração da libido, poderá vir associada a processos mitogênicos inadequados.

Outros fatores, além da testosterona, associam-se à alteração da libido. Um dos mais importantes é aquele de certos tipos de neurotransmissores, principalmente a dopamina e/ou a dopamina associada à serotonina. Portanto, muitas vezes a modulação dos fatores que levam à decadência dos neurotransmissores é muito mais importante do que a modulação hormonal realizada com testosterona.

## Mito da testosterona e o câncer de próstata

Muitos pacientes que são tratados de forma clínica ou cirúrgica por causa de um carcinoma de próstata apresentam severas consequências na sua atividade sexual. Principalmente pela utilização de certos tipos de drogas que diminuem a atividade da testosterona. Em muitos pacientes, normalmente, existem indicações severas para que não se utilize mais a testosterona, quando ocorrer um eventual efeito mitogênico.

Este princípio, hoje em dia, é altamente controverso. Existem muitas escolas que afirmam que a testosterona não seria definitivamente o fator mais importante associado ao carcinoma de próstata, e sim, a rápida conversão de testosterona em 17-hidroxitesterona e a oxidação errada deste hormônio feminino. Em muitos casos, a suplementação com testosterona poderia ter sido realizada e administrada simultaneamente com elementos químicos e fitoterápicos que pudessem inibir a atividade conversora da testosterona no estradiol, que é a aromatase.

A administração de testosterona, por isso, nestes momentos, nestas faixas etárias e em situações patológicas, depende muito da intensa conversa que o paciente deverá ter com o seu médico para tentar definir qual é o caminho ideal para obter os efeitos benéficos desejados, em detrimento dos eventuais efeitos maléficos, associados a uma administração inadequada de uma terapia de modulação hormonal.

Portanto, vivendo de forma independente, podemos afirmar taxativamente que a terapia de modulação hormonal continua sendo um fator importante no tratamento do processo de envelhecimento nos pacientes. Porém, não deve ser considerada como uma terapia única, necessária e uniforme para todos os pacientes. Muito pelo contrário, deverão ser identificadas a individualidade bioquímica, as modificações laboratoriais ou o biotipo e, principalmente, a aceitação do paciente a ser submetido ao tratamento por um período de tempo, que poderá ser curto ou extremamente prolongado.

A procura de efeitos benéficos tem que ultrapassar os eventuais efeitos colaterais. A possibilidade de ter efeitos mitogênicos deverá ser um dos fatores que contraindique a utilização desta terapia de modulação hormonal, a não ser que se tome

todas as medidas de precaução necessárias para evitar que estes fenômenos possam acontecer, considerando, principalmente, uma necessidade hormonal primordial e fundamental na qualidade de vida e no controle dos sintomas que se associam ao envelhecimento nesses pacientes.

Acreditamos que é o momento certo para que existam mudanças no comportamento, principalmente nos conceitos um pouco provocativos da medicina antienvhecimento, visto que todo tipo de paciente, inclusive o mais jovem, necessita de uma suplementação hormonal.

O hormônio é um elemento constitutivo do organismo. Ele é necessário quando se encontra em concentrações fisiológicas e equilibradas para cada idade, porque cada célula já está autodeterminada a funcionar dentro de um padrão neurofisiológico, neuroendócrino hormonal adequado. Já que o processo de envelhecimento é um processo totalmente fisiológico e deverá acontecer, o que precisamos fazer é, especialmente, acomodar o organismo para manter-se em condições ideais para passar cada uma das fases da vida.

O uso racional e científico da terapia de modulação hormonal é um dos mecanismos mais importantes, sem dúvida, para melhorar a qualidade e a quantidade de vida dos pacientes dentro do processo natural do envelhecimento.

PARA  
APROVAÇÃO

*bravocomunica*

## CAPÍTULO 11

# TIBOLONA

Tibolona é um esteroide sintético, análogo ao Noretinodrel, com efeitos específicos em receptores e enzimas que influenciam a síntese e o metabolismo de todos os hormônios sexuais esteroidais endógenos, apresentando, portanto, propriedades estrogênicas, progestagênicas e androgênicas específicas.

A tibolona, após administração oral, é convertida no intestino e fígado em metabólitos com propriedades específicas de agonistas/antagonistas estrogênicos (3-alfa e 3-beta-hidroxitibolona) e progestagênicos/androgênicos (delta-tibolonas).

Cerca de 80% da dose administrada de tibolona circula como um metabólito inativo na forma sulfatada, servindo como um reservatório de 3-alfa-hidroxitibolona, porém, a metabolização da forma sulfatada para a forma ativa depende da atividade de um complexo enzimático específico e individualmente variável nos tecidos com atividade estrogênica. Esta variabilidade individual resulta em respostas fisiológicas e clínicas diferentes entre as mulheres em tratamento.

Ambos os metabólitos estrogênicos apresentam meia-vida de 7 horas, já a meia-vida dos metabólitos delta não está exatamente estabelecida, mas sabe-se que circulam apenas por curto período de tempo.

### **Ação estrogênica**

Ambos os metabólitos estrogênicos (3-alfa e 3-beta-hidroxitibolona) ligam-se e fazem a transcrição em ER-alfa, mas não em ER-beta, os delta-isômeros apresentam ligação fraca tanto em ER-alfa quanto em ER-beta, porém, não sofrem metabolização por ação da aromatase. A atividade estrogênica da tibolona corresponde a cerca de 6% da atividade de etinilestradiol.

### **Ação progestagênica**

Os isômeros delta-tibolona ligam-se e fazem transcrição em PR, com cerca de 10% da atividade da progesterona. Os metabólitos estrogênicos não se ligam em PR.

### **Ação androgênica**

Por outro lado, os isômeros delta apresentam elevada afinidade por AR, com atividade agonista comparável à testoste-

rona, porém, não sofrem ação da 5-alfa-redutase e, portanto, não podem ser reduzidos em DHT. Os metabólitos estrogênicos não se ligam em AR.

Nem a tibolona, nem seus metabólitos, ligam-se em GR, portanto, não apresentam nenhuma atividade glicocorticoide.

### **Perfil hormonal sistêmico:**

Durante o tratamento com tibolona:

- SHBG é reduzido em cerca de 50% (aumentando a biodisponibilidade de estradiol e testosterona).
- A testosterona livre é consideravelmente aumentada.
- O DHEA também aumenta um pouco (20%), embora os dados sobre o DHEA não sejam muito consistentes.
- Os níveis sistêmicos de estradiol, estrona e sulfato de estrona não sofrem alterações importantes.
- O FSH é levemente reduzido (27%).

### **Resultados clínicos da terapia com tibolona**

- Reduz a frequência e intensidade das ondas de calor, de forma dose-dependente. O ideal, nesse caso, é 2,5mg, e os benefícios aparecem entre 4 a 12 semanas.
- Estudos recentes demonstram que a tibolona aumenta a massa óssea e reduz consideravelmente o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais. O resultado é dose-dependente. Em contrapartida, este mesmo trabalho demonstrou o dobro de risco de infarto nas mulheres em tratamento com tibolona.
- Reduz a incidência de sangramento vaginal indesejável.
- Demonstra melhora de humor em alguns estudos, mas não em todos.
- Melhora a memória e alguns aspectos da função cognitiva.
- Está associada com a melhora da libido, consistente com sua atividade estrogênica, androgênica e de diminuição de SHBG.
- Alivia os sintomas de atrofia vaginal.
- Contrapõe a ação estrogênica de proliferação endometrial e

consequente hiperplasia, em decorrência da atividade progestagênica dos metabólitos delta.

- Tibolona está associada a um leve espessamento do endométrio.
- Aumenta a diferenciação celular em células de mama normais, *in vitro*, estimulando apoptose, e tem pouca influência na proliferação celular nas mamas. Tibolona reduz níveis de estrógenos bioativos em tecido mamário e células de câncer de mama, provavelmente, por competição no sítio de ação receptor. Entretanto, estudo clínico, controlado e recente, mostrou um aumento significativo no risco de câncer de mama recorrente. Esse estudo conclui que não existem dados suficientes para estabelecer a segurança do uso de tibolona em mulheres com histórico de câncer de mama.

### **Conclusão**

Em mulheres na pós-menopausa, a tibolona melhora os sintomas climatéricos, especialmente os vasomotores, e previne perda de massa óssea e osteoporose sem impactar na espessura do endométrio e do volume uterino. Porém, boa parte das mulheres não apresenta resposta clínica satisfatória. Ainda, a tibolona estaria contraindicada em pacientes com histórico de câncer de mama e risco de câncer recorrente e naquelas mais idosas com potencial de risco para eventos cardiovasculares e risco de infarto.

Mais uma vez, a experiência e o conhecimento mostram que não existe protocolo padrão único para tratamento de mulheres durante o climatério e após a menopausa, tanto no alívio dos sintomas desconfortáveis quanto na prevenção de osteoporose. Como já afirmamos, toda a terapia de modulação hormonal deve ser individualizada e adaptada para cada paciente.

**Dose posológica oral:** 2,5 a 5mg ao dia.

*bravocomunica*

CAPÍTULO 12

# FITOTERÁPICOS

## Fitoestrógenos

Fitoestrógenos são substâncias químicas pertencentes ao grupo dos flavonoides, similares aos estrógenos, porém, não esteroidais, encontradas em alguns vegetais.

Em função desta estrutura química, os fitoestrógenos podem mimetizar a atividade hormonal estrogênica, por outro lado, em algumas situações, podem apresentar efeitos antiestrogênicos, agindo como antagonistas, bloqueando os receptores estrogênicos e inibindo suas ações.

O tipo de ação dos fitoestrógenos vai depender da dose e do local alvo. Terá ação estrogênica em doses baixas, porém, bloqueará a ação estrogênica em doses elevadas.

Estudos recentes demonstram que os fitoestrógenos interagem mais com alguns receptores estrogênicos do que com outros.

Ainda, os fitoestrógenos podem afetar a produção ou a metabolização dos estrógenos endógenos, bem como os níveis do hormônio circulante na corrente sanguínea.

A origem da utilização dos fitoestrógenos na terapêutica dos efeitos da menopausa foi a observação da menor incidência de efeitos vasomotores nas mulheres menopausadas asiáticas, principalmente por conta de uma dieta rica em soja (uma das principais fontes de fitoestrógenos). Também foi observada uma menor incidência de riscos cardiovasculares neste grupo de mulheres. Porém, desconhece-se, ao menos não está integralmente provada, a eficácia destes fitoestrógenos nas várias sintomatologias e prevenção dos riscos patológicos causados pela menopausa.

Aparentemente, os fitoestrógenos têm ação sobre um ou outro sintoma ou risco, sem, contudo, apresentarem a ação global dos estrógenos, em função da ligação tênue com os receptores específicos destes hormônios, como já explicado anteriormente.

Estudos recentes assinalam efeitos benéficos na prevenção de doenças crônicas como câncer de cólon, mamas e próstata e doenças cardiovasculares. Em mulheres na pós-menopausa, são capazes de reduzir os sintomas e prevenir osteoporose.

Acredita-se que os fitoestrógenos produzem alguns dos

efeitos estrogênicos, porém, não seriam carcinogênicos.

Os três maiores grupos de fitoestrógenos são: flavonas, isoflavonas e cumestranos. O poder estrogênico pode variar entre estas substâncias. O grupo das isoflavonas parece ter maior atividade estrogênica e maior afinidade pelos receptores estrogênicos.

Os componentes deste grupo mais bem estudados são as isoflavonas encontradas na soja e no Red Clover, além de alguns outros fitoquímicos discutidos a seguir.

Nos casos onde for definitivamente contraindicado o uso dos estrógenos bioidênticos, mas se os sintomas indesejáveis persistirem, as pacientes poderão ser tratadas com fitoestrógenos no sentido de melhorar sua qualidade de vida.

### ***Agnus castus***

A parte usada são frutos e folhas da planta *Vitex agnus castus*, cujo extrato seco é padronizado no glicosídeo: agnosídeo.

Os glicosídeos ativos contidos na planta atuam sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário, inibindo a liberação de prolactina, sem, contudo, interferir no metabolismo de FSH e LH, assim, é efetivo em distúrbios menstruais e hiperprolactinemia, inclusive, na síndrome pré-menstrual. Não tem, porém, efeito sobre os sintomas da menopausa.

- **Dose posológica via oral:** 20 a 100mg/dia.

### ***Cimicífuga***

Também conhecida como Black Cohosh, a *Cimicifuga racemosa* é um vegetal de origem canadense, cuja parte medicinal utilizada é a raiz, rica em glicosídeos triterpênicos: cimifugasídeo, acteína e 27-deoxiacteína. Da raiz seca, é retirado um extrato padronizado, com, no mínimo, 8% de oxiacteína.

A Cimicífuga compete pelos sítios de ligação estrogênicos, e ao ligar-se, reduz seletivamente as concentrações séricas de LH, sem nenhum efeito no FSH. O resultado é um efeito estrogênico moderado no alívio de sintomas causados pela tensão pré-menstrual e climatério, especialmente sintomas vasomotores. Estes efeitos, porém, apresentam-se de forma controversa, já que em alguns estudos, a Cimicífuga não apresenta

efeito estrogênico.

Dados experimentais *in vitro* sugerem que a Cimicífuga tem efeito antagonista nos receptores de estrógeno em células carcinogênicas da mama, podendo agir como um modulador seletivo de receptor estrogênico (SERM) preventivo em CA mamário.

O extrato de Cimicífuga também não possui efeito proliferativo direto sobre as células endometriais.

Foram observados efeitos positivos sobre o metabolismo ósseo, aumento dos níveis da fosfatase alcalina e, portanto, aumento da formação óssea, através do estímulo da atividade dos osteoblastos.

- **Dose posológica via oral:** 20 a 40mg/dia.

### **Cúrcuma**

É parente do gengibre, obtido do rizoma da *Curcuma longa*, também conhecida pelo nome de “tumeric” e, na culinária, como curry. É composta de curcuminoides (extrato seco padronizado com 92 a 96%) e flavonoides.

Sua ação é antioxidante, anti-inflamatória, antiartrítica e quimioprotetora. Age por inibição da síntese da leucotrina e na mudança na produção das prostaglandinas. É usada em dispepsias e problemas gástricos.

Seu interesse na TMHB é que a cúrcuma liga-se aos receptores do estradiol e da progesterona e tem uma ação estrogênica fraca. Com isso, pode ser adjuvante no risco de desenvolvimento de cânceres de próstata.

- **Dose posológica usual:** 600 a 1.800mg/dia, por via oral.

### **Dong Quai**

A parte utilizada é a raiz da planta de origem asiática, *Angelica sinensis*, padronizada com no mínimo 1% do óleo essencial ligustilide.

Os óleos essenciais contidos na Angelica podem diminuir as contrações uterinas, tornando o fitoterápico relativamente útil no alívio de sintomas pré-menstruais.

No que se refere aos sintomas da menopausa, nos estu-

dos publicados não foram observados efeitos estrogênicos estatisticamente significativos, onde o uso do fitoterápico não apresentou resultados superiores ao placebo.

- **Dose posológica: via oral:** 300 a 500mg/dia.

### **Isoflavonas da soja**

Trata-se do extrato de soja (*Glycina max*) padronizado, com no mínimo 40% de isoflavonas.

A maior parte das isoflavonas presentes na soja é composta por genisteína, daidzeína e, em menor proporção, gliciteína. Estas substâncias não são esteroidais e têm ação mais fraca que os derivados esteroidais.

A genisteína, presente em maior proporção, é conjugada na forma de seu beta-glicosídeo, genistina, nos fluidos biológicos.

A semelhança estrutural entre isoflavonas e estradiol é a base da proposição de que isoflavonas seriam capazes de repor a atividade estrogênica em humanos.

A estrutura da isoflavona é similar ao 17betaestradiol, estrógeno humano mais potente em:

- Ambos têm um anel aromático ligado a um grupo hidroxila.
- Apresentam uma distância entre as duas hidroxilas presentes na molécula quase idêntica.

### **Mecanismo de ação**

Já que a estrutura química das isoflavonas é similar aos estrógenos, podemos concluir que também se ligam e interagem com receptores estrogênicos (ER).

As diferenças estruturais, por sua vez, explicam a razão da maior seletividade de efeitos em diferentes tecidos estrógeno-dependentes. Isoflavonas apresentam afinidade, predominantemente, por receptores beta (ER13). Hoje se sabe que a genisteína tem 6 vezes mais afinidade pelos receptores beta do que pelos receptores alfa nos tecidos-alvos. Esse fato justifica seu efeito positivo no SNC, sistema vascular e tecido ósseo, estruturas com predominância de receptores beta. Em contrapartida, apresenta efeito quase nulo em mamas e endométrio,

tecidos, predominantemente, receptores alfa, exercendo, assim, efeito estrogênico mais fraco nos tecidos-alvos.

As diferentes afinidades das isoflavonas com ER-alfa e ER-beta, e a diferente distribuição desses receptores estrogênicos nos tecidos-alvos, justificam os resultados inconsistentes da isoflavona, reportados nos sintomas do climatério.

Isoflavonas atravessam a membrana por difusão passiva, ligam-se aos ERs e formam um complexo isoflavonas ER. Esse complexo é translocado para o núcleo, onde ativa o elemento de resposta estrogênica.

Outra teoria é que a isoflavona produz efeito devido a suas propriedades antioxidantes, mecanismo especialmente importante no caso de doenças que envolvem estresse oxidativo, como é o caso da aterosclerose e a redução do LDL colesterol.

Estudos demonstram um aumento nas concentrações de 17-beta-estradiol na presença de isoflavonas, o que sugere que a suplementação de isoflavonas aumenta níveis estrogênicos, provavelmente por ação indireta na competição pela SHBG.

### **Farmacocinética**

A biodisponibilidade da isoflavona depende:

- Das taxas de absorção relativas das formas conjugadas e livres de genisteína e daidzeína.
- Da hidrólise dos glicosídeos pela flora bacteriana intestinal.
- Da barreira enzimática intestinal.
- Posteriormente, do metabolismo hepático e índices de excreção.

Embora a genisteína e a daidzeína sejam eficientemente absorvidas, esta absorção requer a hidrólise de uma forma conjugada de genisteína: o beta-glucuronídeo, em aglicona. Esta reação resulta em metabólitos, produzidos pela flora intestinal e que também apresentam atividade estrogênica.

Em derivados não fermentados, como a soja em grãos, a predominância é da genisteína na forma conjugada de beta-glucuronídeo. Nos alimentos derivados fermentados, como molho shoyo e o missô, a forma mais abundante é a aglicona.

Este fato nos leva à dedução de que, pelo menos teoricamente, os alimentos fermentados à base de soja, terão melhor absorção e aproveitamento das isoflavonas.

O processo de cozimento também gera metabólitos melhor absorvíveis.

As isoflavonas são altamente ligadas a proteínas plasmáticas, menos do que 3% circula na forma de aglicona livre.

O metabolismo de genisteína e daidzeína é principalmente hepático e os metabólitos são excretados pelas vias biliar, urinária e fecal. Também sofrem extenso metabolismo hepático de primeira passagem.

### **Evidências de eficácia**

Embora alguns estudos tenham demonstrado que isoflavonas podem ser um tratamento alternativo seguro e eficaz para sintomas de menopausa, é nítido também que um número considerável de estudos falhou em demonstrar a redução dos efeitos. Foi reportado que efeito placebo pode aparecer em níveis de 50 a 60% dos resultados. Esta variabilidade que prejudica a credibilidade da terapia com isoflavonas é causada por alguns fatores:

- Diferenças entre os produtos estudados que apresentavam muita variação na concentração de isoflavonas.
- Falta de conhecimento da dose ideal efetiva de isoflavonas.
- Falta de um padrão na metodologia usada nos estudos.
- Os extratos vegetais geralmente usados têm outras substâncias em sua composição, além das isoflavonas, que podem interferir na biodisponibilidade e atividade.
- Grande variabilidade na habilidade de metabolização da daidzeína em equol entre os indivíduos. Equol é um produto do metabolismo intestinal de daidzeína por ação das bactérias intestinais e, aparentemente, só este metabólito é capaz de ligar-se a receptores alfa. Como o número de pessoas capazes de produzir equol é restrito, é limitado também o número de mulheres que atingem alívio dos sintomas, especialmente vasomotores, que são alfa-dependentes, em terapia com isoflavonas. Alguns resultados mostram que algumas mulheres atingem melhora em 15% nas ondas de calor, o que repre-

sentam um evento a menos entre os 10/12 eventos de ondas de calor ao dia que estas mulheres experimentam.

- Alguns fitoestrógenos podem agir como agonistas ou antagonistas, dependendo da concentração de estrógenos-endógenos circulantes. Assim, terão efeito agonista se a concentração de estrógenos for baixa e antagonista se a concentração de estrógenos for elevada. Isso em função da competição com sítios de ação estrogênicos. Assim, isoflavonas terão ação estrogênica em mulheres com menopausa estabelecida, porém, terão ação antiestrogênica em mulheres que ainda não têm declínio nos níveis de estrógenos circulantes.

### **Com relação ao alívio dos sintomas, podemos observar:**

- Relativo alívio dos sintomas vasomotores, os resultados em estudos clínicos são consideravelmente controversos.
- Nenhuma melhora em atrofia vaginal, alguma melhora na secura vaginal e nenhuma ação sobre o endométrio.

Alguns estudos demonstram melhora no perfil lipídico em quadros de hipercolesterolemia, porém, nas mulheres em geral, não necessariamente em mulheres no climatério, portanto, não necessariamente por ação estrogênica.

- Tem importante efeito sobre a prevenção de doenças cardiovasculares, especialmente observado em mulheres asiáticas, e, neste caso, tem sido cogitada a hipótese de que este fato se deve à dieta, que é muito mais rica em soja quando comparada com a dieta das ocidentais. Além da baixa ingestão de gordura animal proveniente de carnes vermelhas.
- Limitadas evidências de melhora na função cognitiva.
- Por fim, o papel das isoflavonas no metabolismo ósseo é um campo de crescente interesse, baseado na observação de estudos com asiáticas e elevado consumo de derivados de soja e baixo índice de fraturas osteoporóticas. Ao que parece, a daidzeína é capaz de reduzir a perda de massa óssea.

### **Com relação ao potencial carcinogênico**

A genisteína funcionaria como um inibidor da oncogênese, inibindo a tirosina quinase (PTK), o fator de crescimento epidérmico (EGFR), as DNA-topoisomerasas e, também, a angiogênese e a diferenciação celular.

A própria atividade antirradicais livres contribui para reduzir a oncogênese.

A incidência de tumores hormônio-dependentes é notadamente menor em vegetarianos, apesar da predisposição genética. Porém, este fator aparentemente está mais ligado às saponinas, fitatos inibidores das proteases e fitoesteróis presentes na soja.

Mulheres em tratamento com isoflavonas apresentaram uma diminuição dos metabólitos 4(OH) estrona e aumento da relação 214(OH). Como vimos, o 4(OH) é potencialmente mais carcinogênico. Isso explica a possibilidade de ação benéfica sobre a prevenção de câncer de mama.

### Efeitos indesejáveis

Potencial alergênico aos componentes da planta.

- **Dose posológica:** via oral – 20 a 80mg/dia.

### *Pygeum africanum*

O extrato de *Pygeum africanum* ou *Prunus africanum* é obtido da casca de uma árvore originária na África. O extrato seco padronizado é definido contendo 25% de fitoesteróis. Além disso, contém esteres ferúlicos e terpenos pentacíclicos.

O *Pygeum* melhora os sintomas urinários associados ao crescimento e inflamação da próstata. Vários estudos comprovaram a significativa redução, da frequência (inclusive noturna), da dor da dificuldade da micção.

São os fitoesteróis que têm ação anti-inflamatória e interferem na fixação dos estrógenos que se acumulam na próstata no início da doença.

Os ésteres ferúlicos controlam indiretamente a atividade da testosterona na próstata, ajudando, assim, no tratamento.

Sua associação a outras plantas como o Saw Palmetto, urtiga e medicamentos antiandrógenos como finasterida e terazosina, todos com ação bloqueadora da enzima 5-alfa-reductase, pode ser muito útil no tratamento da hiperplasia prostática benigna.

- **Dose usual:** 100 a 200mg/dia, por via oral.

## Red Clover

A parte utilizada são os botões florais da planta *Trifolium pratense*, padronizada em isoflavonoides, em no mínimo 8%.

Devido à presença de isoflavona, Red Clover apresenta efeitos estrogênicos da mesma forma que a soja.

À semelhança da soja, a diminuição dos sintomas vasomotores em mulheres menopausadas apresenta resultados controversos em diferentes estudos clínicos, embora demonstre diminuição significativa em alguns estudos, em outros, pode não apresentar resultados diferentes do placebo.

Isoflavonas derivadas de Red Clover demonstraram efeitos cardioprotetores em pequenos estudos *in vivo*. O efeito estrogênico somente foi demonstrado *in vitro* e em animais, agindo como agonista na ligação com os receptores estrogênicos intracelulares, estimulando, inclusive, a proliferação celular em células receptor estrógeno-positivo de câncer mamário *in vitro*. Também, se apresenta como antiprogestágeno, devido à inibição da indução da fosfatase alcalina pela progesterona, também *in vitro*.

Com relação à densidade mineral óssea, Red Clover não demonstrou maior eficácia do que o placebo em estudo *in vivo*.

- **Dose posológica:** via oral - 100 a 250mg/dia.

## Saw Palmetto

O Saw Palmetto é obtido do fruto da planta *Serenoa repens*, originária do sudeste dos EUA. Seu extrato seco é padronizado em 0,1% de fitoesteróis lipossolúveis e 25% de ácidos graxos totais.

Estudos sugerem que o Saw Palmetto reduz a ação da di-hidrotestosterona (DHT), metabólito mais ativo da testosterona, ligando-se aos seus receptores na região prostática que circunda a uretra.

Outros trabalhos mostram a inibição da 5-alfa-redutase que provoca a conversão de testosterona em DHT.

*In vitro*, o Saw Palmetto inibiu a ação de fatores de crescimento e substâncias inflamatórias que contribuem na HBP.

Recente, estudo publicado no Journal American Medical Association concluiu que o Saw Palmetto tem resultados semelhantes aos da finasterida no tratamento da HBP, sem efeitos colaterais, como perda da libido ou dificuldades de ereção. Sua eficácia clínica tem sido sugerida em trabalhos nos últimos três anos. Um trabalho na Alemanha mostrou bons resultados na redução na micção noturna em 73% dos homens tratados durante três anos.

Em associação com a urtiga, mostraram importante melhoria nos sintomas da HBP, como: fluxo urinário, micção noturna, dificuldade de micção, frequência urinária e diminuição da urina residual. Contudo, não há referência quanto à redução do tamanho da próstata.

Efeitos antiestrogênicos e antiandrogênicos também foram descritos, porém, não estão muito bem elucidados.

Teoricamente, o Saw Palmetto deve diminuir artificialmente os níveis de PSA (por sua inibição da 5-alfa-redutase), que poderia mascarar a descoberta do desenvolvimento de câncer de próstata. Em estudos, não se reportou significativa alteração no PSA, contudo, esta é uma boa razão para se ter cautela nos resultados do PSA em pacientes tratados com Saw Palmetto.

Durante estes trabalhos, não se evidenciaram efeitos colaterais importantes, porém, em pacientes que eram tratados com anticoagulantes e aspirina, aumentou-se o risco de sangramento.

- **Dose posológica usual:** 160mg, 2 vezes ao dia.

### ***Tribulus terrestris***

O extrato seco de *Tribulus terrestris* é padronizado em 40% de saponinas, cujo principal princípio ativo é a protodioscina. Seu estudo iniciou-se no leste europeu.

Demonstrou ser eficaz como coadjuvante no tratamento da disfunção erétil, com melhora na ereção, ejaculação e orgasmo, sem apresentar efeitos indesejáveis. Também se mostrou capaz de elevar a espermatogênese e a mobilidade dos espermatozoides, ajudando na fertilidade.

Seu mecanismo de ação não foi ainda muito bem eluci-



derada ação inibitória da aromatase.

A urtiga é frequentemente associada ao Saw Palmetto ou ao *Pygeum africanum* pela semelhança de ação entre esses extratos vegetais. O tratamento da HBP com fitoterápicos produz menos efeitos indesejáveis em comparação com inibidores de 5-alfa-redutase sintéticos, como a finasterida, pois foram relatados menos casos de redução no volume da ejaculação, disfunção erétil e dor de cabeça.

- **Dose usual:** 250mg a 1g ao dia.

AMOSTRA  
PARA  
APROVAÇÃO

*bravocomunica*

AMOSTRA PARA APROVAÇÃO



## CAPÍTULO 13

# OXITOCINA

A oxitocina é produzida nos núcleos paraventriculares e na região cerebral. Também é produzida nos tecidos periféricos, principalmente no útero, na placenta, no tecido amniótico, no corpo lúteo, nos testículos e no coração.

As funções mais importantes da oxitocina são:

- 1) Facilita o crescimento e a lactância.
- 2) Facilita o orgasmo em ambos os sexos.
- 3) No cérebro, age como um neurotransmissor e também está associada em dar confiança e a melhorar o relacionamento entre as pessoas.

A deficiência de oxitocina inclui:

- 1) Diminuição do desejo sexual.
- 2) Diminuição da capacidade de relacionamento (e achar que as pessoas estão atrapalhando).
- 3) Tendência ao isolamento social.
- 4) Nos homens, falta de ereção ou ejaculação.
- 5) Nas mulheres, falta de orgasmo ou orgasmo muito lento e ausência de múltiplos orgasmos.

### **Excesso de Oxitocina**

O indivíduo torna-se pegajoso, com muito afeto (extremo) e com atitudes carinhosas, aumenta o desejo sexual e a atitude de amor.

Sinais de deficiência de oxitocina:

- Baixa energia.
- Sono.
- Irritabilidade.
- Náuseas.
- Vômitos.
- Arritmias.
- Queda da pressão arterial.
- Dificuldade para respirar.

Sinais de intoxicação por água ou níveis baixos de sódio no plasma podem ocorrer se altas doses são usadas por longos períodos de tempo, incluindo a cefaleia e a perda de apetite.

Os níveis de oxitocinas são elevados por interações afetivas psicossociais, principalmente, acontece quando existe o relacionamento entre as pessoas. A oxitocina está relacionada com emoções positivas, assim como em situações de conflitos. A oxitocina também melhora a memória e as emoções positivas, aumenta a liberação de endorfina e também aumenta a capacidade de relacionamento de confiança entre as pessoas.

Quando os níveis de oxitocina e o da vasopressina estão diminuídos, dificulta-se o manejo do estresse e diminui a capacidade de relacionamento entre as pessoas. A presença de oxitocina aumenta a produção de testosterona nas células de Leydig, assim como aumenta as emoções românticas entre as pessoas.

O aumento dos níveis plasmáticos da serotonina aumenta a capacidade de relacionamento romântico entre as pessoas, e encontramos com muita frequência uma diminuição dos níveis plasmáticos de oxitocina em pacientes sofrendo uma importante depressão. A administração de oxitocina produz uma sensação de calma e diminui a ansiedade, aumentando a conduta social e ativando os neurônios do núcleo central da amígdala, relacionados com o aumento da liberação de GABA.

A oxitocina também aumenta a sensualidade feminina. O uso de drogas como antidepressivos diminui as concentrações de oxitocinas, diminuindo o desejo sexual, a excitabilidade e o prazer durante o orgasmo. A administração concomitante de oxitocina aumenta a atividade sexual. Assim, trabalhos publicados em 1994 no BMJ mostram que a administração de oxitocina após duas horas aumenta a lubrificação vaginal, aumenta o desejo sexual, o canal cervical abre levemente, melhora o início do sexo com o parceiro, intensifica as contrações uterinas e vaginais e aumenta uma sensação de prazer subjetiva.

O aumento também de oxitocinas vem acompanhado com um aumento de intensidade dos orgasmos subjetivos em mulheres com múltiplos orgasmos, assim como aumenta as contrações anais, tanto em homens quanto em mulheres.

A oxitocina nos homens tem tido o efeito de aumentar a ereção, aumentar o número de espermatozoides ejaculados, estimular a contração dos túbulos seminíferos e da glândula prostática, modulando os níveis androgênicos, aumentando a estimulação de conversão de testosterona em 5-di-hidroxi-testosterona pela enzima 5-alfa-redutase. Nos pacientes que apresentam impotência sexual, existe uma reduzida produção de oxitocina.

Um aumento da produção de peptídeos opioides nos núcleos paraventriculares dos ratos do sexo masculino mostrou que a oxitocina também pode aumentar o tempo de pós-ejaculação (trabalho realizado principalmente em ratos).

As concentrações dos níveis da oxitocina aumentaram durante a ejaculação em quatro vezes em estudos realizados em homens saudáveis. A oxitocina pode ser administrada por via nasal equivalente a 241 unidades, que aumenta os níveis de serotonina por mais de 80 minutos. A oxitocina também reverte a inibição da conduta sexual em ratos administrados com Prozac.

Pesquisas realizadas e publicadas na Revista *Psycho Neuroendocrinology* em 1994 mostraram estudos com animais em que os resultados na modulação nestes tipos de pacientes são extremamente importantes. Assim, chegaram à conclusão de que a oxitocina inibe o desenvolvimento de tolerância, assim, diminui a necessidade de aumentar a dose de todos os tipos de drogas, inclusive daquelas que são feitas no próprio organismo como a morfina, a heroína, a betaendorfina e as encefalinas. A síndrome de retirada da morfina, que é realizada pelo uso de um bloqueador opioide, como o analozone, é atenuada pela oxitocina.

A administração de heroína é reduzida pela administração de oxitocina em estudos realizados em animais de laboratório. A oxitocina inibe a atividade exploratória excessiva induzida pelo uso de cocaína, assim como a hiperatividade locomotora. Isso sugere que a excessiva agressividade e algumas das condutas perigosas dos éditos às drogas podem ser acalmados pelo tratamento com a oxitocina.

Tem-se encontrado nos pacientes que são obesos um volume muito menor do núcleo parvocelular, que é o neurônio

que aumenta a produção de oxitocinas. Em pacientes obesos, a diminuição chega a ser maior que 54%.

Algumas formas de melhorar os níveis de oxitocina consistem em utilizar estimuladores de oxitocina, um dos mais importantes está relacionado com a lactância.

Outros mecanismos através dos quais se pode aumentar os níveis de oxitocina são os estímulos, como o toque, a temperatura quente, e, nesses casos, a oxitocina é liberada no soro e no líquido cerebro-espinhal. Condicionando uma imagem ou um estado psicológico, a oxitocina pode ser liberada mediante os efeitos benéficos de outros tipos de terapias, como a hipnose e a meditação.

Alguns trabalhos têm mostrado que o treinamento físico, e outros indivíduos que mantêm um estado de humor adequado associado ao cantar, também têm aumentado os seus níveis de oxitocina plasmática.

Alguns nutrientes, principalmente a arginina, tendem a aumentar os níveis de oxitocina, porém, a arginina não tem mostrado poder para aumentar os níveis da vasopressina.

A oxitocina pode ser utilizada por via sublingual e vem em comprimidos de dez unidades, são utilizadas de cinco a dez unidades por dia. A oral de ação prolongada vem em tabletes de dez unidades, pode ser usada também por via intranasal, mas ela é substancialmente menos eficiente e também pode ser utilizada por via subcutânea ou em injeções intramusculares, que vêm em dez unidades por mg, podendo ser usada 10 a 40UI por dia.

A utilização de uma unidade de oxitocina por via intravenosa tem mostrado um aumento muito alto de oxitocina acima dos níveis basais. A vida média da oxitocina exógena é em torno de 8 a 10 minutos.

Os efeitos colaterais associados ao uso de oxitocina incluem a diminuição de cortisol, inclusive a dose de 5 unidades por dia, e a oxitocina eventualmente pode se comportar como vasopressina, provocando edema em um a cada 3.000 pacientes. O excesso de oxitocina não tem sido relatado associado com outros tipos de patologias.

É importante associar a administração de oxitocina ou o que pode acontecer com as alterações de conduta nos pacientes que a utilizam, assim:

- 1) No dia de sua administração, pode provocar um déficit de cortisol, podendo vir associado à cefaleia, ao estresse, a reações emocionais excessivas, à irritabilidade, à falta de energia e à diminuição da pressão arterial.
- 2) No mesmo dia da aplicação da oxitocina, ou após vários dias da semana, pode ocorrer interferência na atividade sexual, tanto em homens como em mulheres, provocando um desejo acentuado de estar próximo do parceiro e ter sexo, secreções excessivas nas glândulas lubrificadoras à estimulação, uma ejaculação muito rápida, secreções excessivas vaginais e um orgasmo muito rápido, porém, também podemos encontrar um útero dolorido e contrações vaginais ou anais.

Um mês depois de uma administração contínua e alta de oxitocina, podem ocorrer alterações na conduta, como uma conduta dependente, excesso de afeto na conduta (que é um excesso de sofrimento quando a pessoa encontra-se distante do parceiro), um desespero para permanecer próximo ao parceiro e a excessiva dependência do outro para receber a recompensa emocional a qual ele está sujeito.

### **Vasopressina**

Normalmente, é produzida no organismo na forma de vasopressina-arginina. A vasopressina está formada por nove aminoácidos, a sequência de aminoácidos da vasopressina-arginina está formada por cisteína, tirosina, fenilalanina, glicina, anserina, cisteína, prolina, arginina e glicina. Tem resíduos de cisteína, formando uma ponte do grupo sulfidrílico.

A estrutura da oxitocina é muito similar à estrutura da vasopressina, também é um nonapeptídeo e tem pontes de grupos sulfúricos. Porém, a sequência de aminoácidos difere somente em duas posições.

A vida média da oxitocina, como vimos antes, após uma injeção, é de, mais ou menos, 3.2 minutos. A vasopressina tem uma vida média mais longa, após uma injeção, pode durar aproximadamente 5.7 minutos.

A infusão contínua dos hormônios a uma velocidade de 120 micromols dá uma vida média de 5.5 minutos.

A vasopressina previne a nictúria e a poliúria diurna. A vasopressina é liberada quando o corpo apresenta baixas concentrações de água, favorece o rim para conservar a água, mas no sal concentra a urina, reduz a urina excretada, aumenta a pressão arterial por induzir a uma moderada vasoconstrição.

A vasopressina está associada com a formação da memória, melhora os reflexos retardados, a imagem de curto prazo, apesar dos mecanismos serem totalmente desconhecidos. Em anos recentes tem-se tido particular interesse à participação da vasopressina na conduta social.

Acredita-se que a vasopressina seja liberada no cérebro durante a atividade sexual, inicia mantendo os padrões de atividade que suportam e toleram o relacionamento com o parceiro, em particular, a vasopressina parece induzir uma atividade muito mais agressiva contra outras pessoas.

A vasopressina está principalmente indicada para pacientes com diabetes mellitus.

A deficiência de vasopressina é determinada por:

- Poliúria com desidratação.
- Olhos afundados.
- História de perda de líquidos não encontrados no exame físico.
- Membranas mucosas orais secas.
- Diminuição do turgor da pele.
- Secura das mucosas das membranas.

Na deficiência de vasopressina, o paciente apresenta:

- 1) Necessidade de urinar com frequência em grandes quantidades, especialmente à noite.
- 2) Necessidade de urinar imediatamente depois de tomar fluidos.
- 3) Rugas de desidratação.
- 4) Rugas intensas e profundas.
- 5) Olhos afundados.

- 6) Sede o tempo todo.
- 7) Alterações da memória.

O excesso de vasopressina produz:

- 1) Cefaleias e náuseas.
- 2) Pele em demasiado.
- 3) Dificuldade para respirar através do nariz.
- 4) Problemas para ter eliminação da urina.

Com menor frequência, encontramos:

- 1) Alteração na coagulação com falta de hemorragia.
- 2) Ocasionalmente, hipertensão arterial.
- 3) Cãimbras abdominais.
- 4) Vômitos.
- 5) Rubor facial.
- 6) Dor vulvar.
- 7) Um rápido ganho de peso.

A vasopressina também tem sido associada com os trabalhos realizados em 1987 por Laczi, mostrando uma perda da memória de curto e de longo prazo.

A desmopressina limita a quantidade de água que é eliminada na urina. Ela liga-se aos receptores B2 nos ductos coletores renais, aumentando a retenção de água, e estimula a liberação do fator 8 das células endoteliais através da estimulação do receptor VI.

A desmopressina vem em comprimidos de 0,2mg, podendo ser utilizados dois ou três comprimidos por dia.

Existe o desmopressin acetato tri-hidratado em forma de spray e a desmopressina pura, o primeiro oferece 10 microgramas por aplicação e a segunda 8.9. E temos a desmopressina acetato tri-hidratado injetável, 4mg por mL.

O excesso de vasopressina, como já vimos anteriormente, produz cefaleias, náuseas, vômitos, hiponatremia, que indica uma intoxicação por água, ou hipernatremia, que indica o processo de desidratação.

## CAPÍTULO 14

# ALTERAÇÃO DA LIBIDO

A disfunção erétil é a incapacidade de alcançar ou manter uma ereção peniana suficiente para um desempenho sexual masculino satisfatório. A condição afeta até 30 milhões de homens americanos e normalmente depende da idade. A disfunção erétil pode causar sofrimento emocional substancial, impactando negativamente os relacionamentos íntimos, a autoestima e a qualidade de vida geral.

A fisiologia subjacente da função erétil está intimamente ligada à saúde cardiovascular. Portanto, os homens que desejam ter o máximo de desempenho sexual devem tomar medidas para otimizar a saúde dos vasos sanguíneos. Estudos mostram que a melhoria dos fatores de risco cardiovascular através de modificações no estilo de vida saudável e tratamento farmacológico pode melhorar significativamente a função sexual masculina.

### **Fisiologia da ereção**

Uma ereção é desencadeada por uma interação complexa entre o sistema nervoso simpático e parassimpático, com estimulação sensorial local da área genital e/ou estimulação psicogênica central resultante de estímulos visuais, táteis, auditivos, olfativos e/ou imaginativos. As células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos do pênis produzem fatores vasoativos que dilatam os vasos sanguíneos, sendo um dos mais importantes o óxido nítrico.

O óxido nítrico, ao iniciar a produção de outro mensageiro químico denominado monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), desencadeia uma cascata bioquímica que leva à expansão (vasodilatação) dos vasos sanguíneos penianos e permite o aumento do fluxo sanguíneo para o corpo cavernoso, as duas colunas de tecido esponjoso que corre ao longo da parte superior do pênis (à medida que o corpo cavernoso se enche de sangue, ele se estica, comprimindo o local primário por onde o sangue sai do pênis, chamado de vênulas subtônicas). Esta compressão causa resistência ao fluxo sanguíneo para fora do pênis, produzindo e mantendo uma ereção.

### **Causas**

Alcançar uma ereção requer coordenação entre muitos sistemas do corpo, portanto, há várias maneiras pelas quais

o processo pode dar errado. A causa da disfunção erétil pode ser biológica, psicológica ou ambas. As causas biológicas da disfunção erétil incluem distúrbios hormonais, vasculares e neurológicos:

- As doenças cardiovasculares são responsáveis por até 80% dos casos de disfunção erétil. A aterosclerose, a doença vascular mais comum, impede o fluxo sanguíneo para o pênis. As doenças cardiovasculares e a hipertensão arterial contribuem para a disfunção endotelial, que é o mecanismo que contribui para a disfunção erétil em geral.
- O declínio relacionado à idade nos níveis hormonais (por exemplo, testosterona e desidroepiandrosterona [DHEA]) está associado à disfunção erétil.
- O diabetes pode interferir no fluxo sanguíneo peniano e danificar os nervos do pênis, levando à disfunção erétil.
- O declínio relacionado à idade nas fibras elásticas penianas também contribui para a disfunção erétil.
- A disfunção erétil induzida por medicamentos pode ocorrer a partir de vários medicamentos, incluindo anti-histamínicos, benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos e outros.

Causas psicológicas como depressão, ansiedade, estresse, baixa autoestima e várias outras condições também podem contribuir para a disfunção erétil. Os problemas psicológicos são frequentemente os culpados pela disfunção erétil intermitente entre os homens jovens, enquanto os homens mais velhos com disfunção erétil têm frequentemente uma mistura de causas psicológicas e biológicas.

### **A ligação entre disfunção erétil e doenças cardiovasculares**

É importante que os homens que sofrem de disfunção erétil discutam os seus sintomas com o seu médico. Além de recomendar um tratamento eficaz para a queixa primária de disfunção erétil, os médicos também devem rastrear doenças cardiovasculares (DCV). Isto ocorre porque a disfunção erétil e as DCV compartilham fatores de risco semelhantes, incluindo envelhecimento, hipertensão, obesidade e estilo de vida sedentário. Além disso, foi demonstrado que a própria disfunção erétil aumenta de forma independente o risco de DCV, aciden-

te vascular cerebral e morte por todas as causas.

Como a disfunção erétil geralmente precede alguns eventos cardiovasculares em 2 a 5 anos, ela é vista como um potencial sinal de alerta precoce para DCV.

## **Disfunção erétil e hormônios**

### **Testosterona**

Muitas facetas da função sexual masculina dependem de hormônios masculinos (andrógenos), como a testosterona. A testosterona ajuda a apoiar a produção de óxido nítrico, mas também ajuda a manter a libido. À medida que os homens envelhecem, seus níveis de andrógenos diminuem. Baixos níveis de andrógenos são observados em até um terço dos homens com disfunção erétil.

A deficiência de andrógenos pode contribuir diretamente para a disfunção erétil, impactando negativamente o fluxo sanguíneo peniano e aumentando a degradação do cGMP.

As diretrizes clínicas recomendam testes de nível hormonal para homens idosos que sofrem de disfunção sexual. Manter níveis ideais de testosterona não é importante apenas para a função sexual, mas também para a saúde cardiovascular. Além disso, baixos níveis de andrógenos estão associados à depressão, osteoporose, resistência à insulina, aumento da massa gorda, diminuição da massa corporal magra e disfunção cognitiva.

A desidroepiandrosterona (DHEA) é um precursor da testosterona. Tal como acontece com a testosterona, o envelhecimento está associado à diminuição dos níveis de DHEA.

Os níveis circulantes de DHEA podem diminuir até 80% dos 25 aos 80 anos. Níveis baixos de DHEA têm sido associados à disfunção erétil. Estudos demonstraram que a suplementação oral de DHEA pode melhorar o desempenho sexual, medido pela função erétil, função orgástica, desejo sexual, satisfação sexual e satisfação geral em alguns homens

### **Inibidores de aromatase, restauração de testosterona**

Na restauração hormonal masculina, sabe-se que a administração exógena de testosterona pode aumentar os níveis

de estrogênio (estradiol) em homens idosos, em particular homens idosos com quantidades significativas de gordura visceral. A conversão da testosterona em estrogênio é chamada de aromatização e é mediada por uma enzima chamada aromatase. Os inibidores da aromatase (por exemplo, Anastrozol Arimidex®) são medicamentos que inibem a atividade da enzima aromatase, reduzindo assim a quantidade de testosterona convertida em estradiol.

Quando usados concomitantemente com a suplementação de testosterona, os inibidores da aromatase permitem que os níveis de testosterona aumentem sem serem convertidos em excesso de estrogênio. Os relatórios sugerem que a terapia com inibidores da aromatase pode melhorar a função sexual nos homens.

Manter o equilíbrio saudável de testosterona/estrogênio tem outras implicações importantes para o envelhecimento dos homens. Por exemplo, num estudo entre homens com insuficiência cardíaca, tanto os níveis baixos como os elevados de estradiol foram associados a um aumento significativo das probabilidades de morte em comparação com níveis “equilibrados”.

## **Tratamento convencional da disfunção erétil**

### **Inibidores da Fosfodiesterase-5 (PDE5)**

A molécula sinalizadora monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) é um importante mediador da vasodilatação, do fluxo sanguíneo peniano e, portanto, da ereção. A destruição natural do cGMP pela enzima fosfodiesterase-5 (PDE5) interrompe efetivamente o processo de ereção, retornando o pênis ao seu estado não ereto (flácido).

Medicamentos usados para tratar a disfunção erétil, como sildenafil, vardenafil e tadalafil, melhoram a função erétil ao inibir a enzima PDE5, permitindo que a ereção persista. No entanto, aproximadamente um terço dos homens com disfunção erétil não responde aos inibidores da PDE5. Homens cuja disfunção erétil não melhora com inibidores da PDE5 podem ter níveis baixos de testosterona e devem fazer um exame de sangue de testosterona.

Embora os inibidores da PDE5 sejam geralmente bem to-

lerados, eles podem causar vários efeitos colaterais, incluindo dor de cabeça, indigestão, distúrbios visuais, priapismo (ou seja, ereção dolorosa e prolongada que dura mais de 6 horas) e até cegueira. Além disso, o uso de inibidores da PDE5 é limitado em alguns homens por contraindicações, como doenças cardiovasculares. Estas drogas também podem interagir com outros medicamentos (por exemplo, nitratos) e causar reações negativas.

### **Medicamentos intracavernosos**

Em homens que não são bons candidatos ou que não respondem bem aos inibidores da PDE5, os medicamentos vasodilatadores intracavernosos são uma opção de tratamento de segunda linha. Esses tratamentos são administrados por autoinjeção no corpo cavernoso. Os efeitos adversos podem incluir dor, ereção prolongada e fibrose.

### **Alprostadil**

É uma prostaglandina E1 sintética, que é uma molécula sinalizadora bioquímica com propriedades vasodilatadoras. Estudos mostram que o alprostadil é eficaz em cerca de 70% dos homens com disfunção erétil. O alprostadil agora também pode ser administrado através de creme tópico, o que demonstrou uma taxa de sucesso semelhante às formas.

### **Papaverina**

Um composto derivado da planta da papoula, inibe de forma inespecífica as enzimas fosfodiesterases e modula a sinalização do cálcio. Não possui propriedades opiáceas como alguns outros derivados da papoula, como a morfina. Estudos sugerem uma taxa de satisfação do paciente de cerca de 44%. O uso de papaverina pode aumentar os testes de função hepática com potencial de hepatotoxicidade.

### **Fentolamina**

Bloqueia os receptores adrenérgicos alfa-1 e -2. Isso ajuda a facilitar a ereção, prejudicando a constrição muscular. A fentolamina por si só não é suficiente para desencadear e manter uma ereção rígida, por isso, é usada em combinação com outros agentes intracavernosos para obter um efeito aditivo. Como a fentolamina é cara e precisa ser refrigerada, pode

ser menos conveniente.

## Tratamentos comportamentais

A função erétil e a satisfação sexual geral podem ser consideravelmente afetadas por fatores psicológicos e interpessoais. As evidências sugerem uma contribuição psicogênica para até 40% dos casos de disfunção erétil. Variáveis psicossociais, como a ansiedade em procurar tratamento para a disfunção erétil, também prejudicam a disponibilidade de opções de tratamento eficazes. Uma revisão abrangente realizada em 2008 mostrou que a psicoterapia de grupo pode melhorar significativamente a disfunção erétil e complementar as estratégias de tratamento farmacológico.

## Terapia por ondas de choque

A terapia por ondas de choque com ultrassom extracorpóreo é usada para tratar alguns distúrbios penianos, como a doença de Peyronie. A aplicação de ondas de choque ultrassonográficas de baixa intensidade no pênis está emergindo como um tratamento para a disfunção erétil entre homens sem outros distúrbios penianos. Num estudo pioneiro, randomizado, duplo-cego e controlado por simulação em 67 homens, os pesquisadores mostraram que a terapia por ondas de choque melhorou significativamente a função erétil e o fluxo sanguíneo peniano entre os que responderam anteriormente aos inibidores da PDE-5. O tratamento foi bem tolerado e nenhum dos indivíduos relatou desconforto ou eventos adversos. Outro estudo mostrou que a terapia por ondas de choque melhorou a função erétil em 29 homens que responderam mal aos inibidores da PDE5.

## Fatores de vida e disfunção erétil

As seguintes modificações no estilo de vida podem melhorar a função erétil:

- 1) Exercício físico regular:** Estudos demonstraram que o exercício pode melhorar a função erétil, a resposta sexual e a saúde cardiovascular geral.
- 2) Controle de peso e dieta:** A obesidade quase dobra o risco de disfunção erétil. O controle do peso e a adoção de uma dieta mais saudável (como a dieta mediterrânea) podem

reduzir este risco. Os princípios de uma dieta mediterrânea incluem alta ingestão de frutas, vegetais, nozes, grãos integrais e peixe, com baixa ingestão de grãos refinados, bem como de carnes vermelhas e processadas. Em combinação com a atividade física, uma dieta mediterrânica pode ser especialmente benéfica para homens com disfunção erétil que também têm síndrome metabólica.

## Nutrientes

- **L-arginina** – é um aminoácido essencial com inúmeras ações metabólicas. Desempenha um papel significativo na função erétil, contribuindo para a formação do vasodilatador óxido nítrico.

Foi demonstrado que a suplementação com L-arginina restaura a qualidade erétil e aumenta a satisfação sexual, aumentando a bioatividade do óxido nítrico e melhorando o fluxo sanguíneo peniano. A eficácia da L-arginina, combinada com Pycnogenol®, um composto bioativo derivado da casca do pinheiro marítimo francês com propriedades vasodilatadoras, foi testada em 5 estudos clínicos independentes e demonstrou melhorar a função sexual masculina. O primeiro ensaio clínico a relatar o sucesso do tratamento da disfunção erétil com Pycnogenol® e aspartato de L-arginina envolveu 40 homens entre 25 e 45 anos de idade que sofriam de disfunção erétil leve. Um regime de 80mg de Pycnogenol® e 1,7 gramas de L-arginina diariamente produziu melhora significativa, com 32 pacientes (80%) desfrutando de ereções normais. A L-arginina, juntamente com uma quantidade aumentada de Pycnogenol® (120mg por dia), aumentou ainda mais o número de pacientes com função erétil normal restaurada. No final do ensaio de três meses, 37 pacientes, equivalente a 92,5% de todos os participantes, alcançaram função erétil normal.

A suplementação de L-arginina também demonstrou atenuar a disfunção endotelial associada ao colesterol elevado e à doença cardíaca coronária. Uma vez que a disfunção endotelial diminui os efeitos dos inibidores da PDE-5, a suplementação de L-arginina pode ser uma terapia complementar útil para homens que não respondem a estes medicamentos.

- **Epimedium** – é um gênero de mais de 50 espécies distintas de plantas. É coloquialmente chamada de erva daninha de

cabra com tesão porque foi observado que as cabras que a comeram posteriormente se envolveram em intensa atividade sexual. *Epimedium* tem sido usado na medicina tradicional chinesa há séculos como um afrodisíaco natural e para o tratamento da disfunção erétil.

A pesquisa mostrou que a icariína, um componente bioativo derivado da porção aérea da planta *Epimedium*, melhora a função erétil e sexual quando administrada por via oral. Dados laboratoriais mostram que a icariína pode inibir a PDE5, melhorar o fluxo sanguíneo peniano e apoiar a integridade endotelial. A icariina também possui propriedades semelhantes à testosterona e está associada ao aumento da pressão intracavernosa e dos níveis de óxido nítrico.

- **Ioimbina** – um composto derivado da casca da árvore Yohimbe, tem sido utilizado no tratamento da disfunção erétil há mais de 70 anos. Acredita-se que o mecanismo de ação da ioimbina seja a sua capacidade de aumentar o relaxamento do músculo liso, promovendo assim a ereção peniana. Acredita-se que isso seja conseguido bloqueando os efeitos dos receptores de neurotransmissores chamados receptores alfa-2 adrenérgicos, que promovem a contração do músculo liso quando ativados. Estudos clínicos de ioimbina, isoladamente ou em combinação com L-arginina, mostraram melhora da função. Num ensaio clínico, a ioimbina foi eficaz em até 84% dos voluntários do sexo masculino, dependendo do tipo de disfunção erétil. Em comparação com o placebo, a ioimbina foi mais eficaz na melhoria da função sexual autorrelatada e da rigidez peniana. Outro estudo descobriu que a ioimbina melhorou a função erétil em 42% dos homens com disfunção erétil, em comparação com 27% dos indivíduos que tomaram placebo. Além disso, a ioimbina pode ser particularmente eficaz entre diabéticos tipo 2 e aqueles com causas não biológicas de disfunção erétil.

A ioimbina pode causar alguns efeitos colaterais, incluindo palpitações cardíacas, ansiedade, tremores finos e pressão alta. Estes ocorrem com pouca frequência e são geralmente reversíveis.

- **Ginseng** – pertence ao gênero *Panax*, que é um grupo de plantas perenes de crescimento lento com raízes carnudas distintas. Cinco mil anos depois de ter sido usado pela primei-

ra vez para o tratamento da disfunção erétil na China antiga, o ginseng continua a ser um afrodisíaco natural popular. Estima-se que 6 milhões de americanos usaram ginseng para a melhoria da disfunção sexual.

Os ginsenosídeos, os principais constituintes ativos do ginseng, têm efeitos cardioprotetores, imunoestimulantes, antifadiga, hepatoprotetores e antioxidantes. Além disso, também aumentam a síntese de óxido nítrico. Em estudos com animais, foi demonstrado que os ginsenosídeos relaxam o tecido muscular liso do pênis (através da liberação de óxido nítrico) e potencialmente afetam as vias químicas que envolvem cGMP e testosterona.

- **Maca (*Lepidium meyenii*)** é uma raiz vegetal pertencente à família da mostarda (ou seja, *Brassica*). Os antigos peruanos cultivam maca há milênios e aproveitam suas propriedades afrodisíacas. A raiz seca da planta maca é uma fonte rica em aminoácidos, iodo, ferro e magnésio.

Estudos científicos apoiam a atividade afrodisíaca da maca e mostram que ela estimula o metabolismo, ajuda a controlar o peso corporal, aumenta a energia, melhora a memória e reduz o estresse e a depressão.

- ***Ginkgo biloba*** – Extratos de folhas da árvore *Ginkgo biloba* têm sido usados há séculos no tratamento de asma, fadiga, problemas circulatórios e vertigens. Mais recentemente, foi associado ao aumento do desejo sexual, excitação, orgasmo e resolução, bem como propriedades neuroprotetoras. Os benefícios sexuais do ginkgo foram descobertos por acaso quando pacientes geriátricos do sexo masculino que tomavam *Ginkgo biloba* para melhorar a memória relataram melhora nas ereções.

O Ginkgo contribui para o aumento do fluxo sanguíneo, aumentando a biodisponibilidade do óxido nítrico para os músculos lisos vasculares do pênis. Num estudo, 120-240mg de extrato de Ginkgo biloba foram associados a uma melhoria de 76% na disfunção sexual entre homens tratados com antidepressivos.

- ***Muiru Puama*** - também conhecida como madeira de potência, é uma erva que vem de um pequeno arbusto nas florestas tropicais do Brasil. Tem sido associado ao aumento da função

erétil e ao orgasmo em homens idosos que sofrem os efeitos da fadiga ou de queixas relacionadas à idade. Num estudo com 262 homens que sofriam de falta de desejo sexual, mais de 60% relataram melhorias com a suplementação de Muira Puama. Além disso, mais de metade dos homens com disfunção erétil relataram que Muira Puama era benéfica. Embora o mecanismo de ação de Muira Puama permaneça desconhecido, suas ações podem estar relacionadas ao conteúdo de esterol vegetal. Os esteróis vegetais podem contribuir para o aumento da síntese de testosterona.

- **Crisina** – bioflavonoide crisina é um inibidor natural da aromatase que ajuda a minimizar a conversão da testosterona em estrogênio. Embora a crisina tenha baixa biodisponibilidade oral, sua biodisponibilidade pode ser melhorada pela coadministração com o extrato de pimenta preta piperina, aumentando assim suas ações como inibidor da aromatase.

- **Carnitinas** – A carnitina (incluindo acetil-L-carnitina [ALC] e propionil-L-carnitina [PLC]) é um composto natural de aminoácidos. Estudos associaram as carnitinas a uma variedade de efeitos positivos entre homens com baixo nível de testosterona, incluindo melhoria da qualidade/função da ereção, orgasmo e bem-estar sexual geral. As carnitinas podem ter efeitos semelhantes aos da testosterona no corpo. Um estudo de 2012 mostrou que 250mg de PLC diariamente durante 3 meses (em combinação com 2.500mg de L-arginina e 20mg de niacina) melhoraram com sucesso as ereções em 40% dos homens com disfunção erétil, enquanto quase 77% dos homens relataram uma disfunção erétil parcial.

- **Vitamina D** – a insuficiência de vitamina D (conforme definida por níveis séricos <30ng/mL) afeta mais de 75% da população dos Estados Unidos. A deficiência de vitamina D pode ser um fator de risco para disfunção erétil, pois contribui para rigidez arterial e disfunção vascular. Num artigo de 2012, os investigadores teorizaram que a otimização dos níveis de vitamina D poderia reduzir certos fatores de risco para a disfunção erétil, tais como rigidez arterial, diabetes mellitus, hipertensão e inflamação do endotélio. A vitamina D também demonstrou estimular a produção de óxido nítrico.

- **Vitamina E** – a disfunção erétil está frequentemente associada ao estresse oxidativo, que prejudica a função endotelial e

reduz a biodisponibilidade do óxido nítrico. Dados experimentais e clínicos mostraram que a vitamina E pode ser benéfica para a disfunção erétil, uma vez que melhora a função das células endoteliais, elimina os radicais livres, melhora o relaxamento mediado pelo óxido nítrico, preserva a função nervosa e aumenta a pressão intracavernosa. Através destas diversas ações, a vitamina E tem mostrado resultados promissores em modelos experimentais de disfunção erétil causada pelo envelhecimento e hipertensão.

## Fases da libido

### Desejo:

- Testosterona: testoriona, *Tribulus terrestris* e cury coma.
- Dopamina: tirosina, mucuna, adaptógenos, COQ10. Para mulheres, acrescentar bupropiona.
- Estradiol: dispaureniti.

### Ereção:

- Acetilcolina: parassimpático e fosfatidilcolina.
- Óxido nítrico: sildenafil, tadalafil, icarin, citrulina, arginina, crataegos e vitamina C.

### Orgasmo:

- Adrenalina: aswaganda, licorice e iombina.
- Oxitocia: vale a pena repor.

AMOSTRA  
PARA  
APROVAÇÃO

bravocomunica

## CAPÍTULO 15

# HORMÔNIOS E CLÍNICA

**Obs.:** Estas sugestões devem ser avaliadas pelo médico para ver se adequam-se às necessidades do paciente.

## APÊNDICE: 1

### Sugestão de fórmulas

Seguem abaixo, sugestões de fórmulas para protocolos habituais de modulação hormonal, lembrando que as terapias devem ser individualizadas nas doses, nas vias de administração e nas posologias, para se atingir os efeitos necessários e desejados.

Embora existam controvérsias sobre as diversas formas farmacêuticas empregadas na Terapia de Modulação Hormonal Bioidêntica, neste Apêndice, iremos abordar teoricamente as melhores formas de acordo com cada caso.

Modernamente, convencionou-se com mais segurança o tratamento percutâneo em todos os casos possíveis para Terapia de Reposição Hormonal Bioidêntica, o que equivale a dizer que as fórmulas abaixo poderão ser adequadas para este propósito.

• Em mulheres:

1) Predominância de sintomas vasomotores e/ou urogenitais:

Elevado risco de doenças cardiovasculares e elevado risco de desenvolvimento de câncer.

a) Estradiol ..... 0,5mg

Estriol ..... 1,5mg

Via transdérmica – 1 vez ao dia.

+

Progesterona ..... 200mg

Aviar 30 cápsulas.

Tomar 1 cápsula à noite, por 15 dias no mês.

b) Estradiol ..... 0,5mg

Estriol ..... 1,5mg

Progesterona ..... 100mg

Aviar 50 cápsulas.

Tomar 1 cápsula 1 vez ao dia, por 25 dias no mês.

2) Predominância de sintomas vasomotores e/ou urogenitais:

Elevado risco de doenças cardiovasculares e baixo risco de desenvolvimento de câncer.

a) Estradiol ..... 0,2 – 0,5mg

Estriol ..... 2mg

Aviar 50 cápsulas.

Tomar 1 cápsula ao dia, por 25 dias no mês.

3) Predominância de sintomas vasomotores e/ou urogenitais:

Baixo risco de doenças cardiovasculares e elevado risco de desenvolvimento de câncer.

a) Estriol ..... 1,5 – 2mg

Creme vaginal ..... qsp ..... 1g

Aviar 200g.

Aplicar 4g (1 aplicador vaginal) à noite, por 25 dias no mês.

+

Progesterona ..... 25 – 100mg

Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL

Aviar frasco pump de 30mL.

Aplicar 1mL no abdômen ou antebraço à noite, por 10 dias no mês.

b) Estriol ..... 2mg

Progesterona ..... 100mg

Aviar 60 cápsulas.

Tomar 1 cápsula à noite, continuamente.

c) Estriol ..... 2mg  
 Progesterona ..... 25mg  
 Creme vaginal ..... qsp ..... 4g  
 Aviar 200g.

Aplicar 4g (1 aplicador vaginal), por 25 noites.

4) Predominância de sintomas vasomotores e/ou urogenitais:

Elevado risco de doenças cardiovasculares e osteoporose e baixo risco de desenvolvimento de câncer.

a) Estradiol ..... 0,5mg

Estriol ..... 1,5 – 2mg

Aviar 50 cápsulas.

Tomar 1 cápsula 1 vez ao dia, por 25 dias no mês.

+

Progesterona ..... 50mg

Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL

Aviar 2 frascos pump de 30mL.

Aplicar 1mL no abdômen ou antebraço à noite, por 15 noites no mês.

b) Estradiol ..... 0,5mg

Estriol ..... 1,5 – 2mg

Progesterona ..... 20mg

Creme vaginal ..... qsp ..... 4g

Aviar 200g.

Aplicar 4g (1 aplicador vaginal) à noite, por 25 dias no mês.

*bravocomunica*

## 5) Predominância de sintomas vasomotores e/ou urogenitais:

Elevado risco de osteoporose e elevado risco de desenvolvimento de câncer.

a) Estradiol ..... 1mg

Estriol ..... 2mg

Progesterona ..... 25 – 100mg

Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL

Aplicar 1mL no antebraço ou abdômen, 1 vez ao dia, por 25 dias no mês.

+

Progesterona ..... 30mg

Gotas sublinguais ..... qsp ..... 1mL

Aviar 10mL.

Colocar 10 gotas sob a língua à noite, por 15 dias no mês.

b) Estradiol ..... 0,2 – 0,5mg

Estriol ..... 1,5 – 1,8mg

Progesterona. .... 25 – 100mg

Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL

Aplicar 1mL no antebraço ou abdômen, 2 vezes ao dia, por meses, e retornar ao médico.

## 6) Predominância de sintomas vasomotores e/ou urogenitais:

Baixo risco de osteoporose e elevado risco de desenvolvimento de câncer.

a) Estriol ..... 0,5 – 2mg

Aviar 150 cápsulas.

Tomar 1 cápsula de 8/8 horas, por 25 dias no mês.

*bravocomunica*

b) Estriol ..... 1mg  
 Progesterona ..... 25mg  
 Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL.  
 Aviar 4 frascos pump de 30ml.

Aplicar 1mL no antebraço ou abdômen, 2 vezes ao dia, por meses, e retornar ao médico.

c) Estriol ..... 2mg  
 Creme vaginal ..... qsp ..... 4g  
 Aviar 200g.

Aplicar 4g (1 aplicador vaginal) 1 vez ao dia, por 25 dias no mês

+

Progesterona ..... 25 – 100mg  
 Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL  
 Aviar 1 frasco pump de 30mL.

Aplicar 1mL no antebraço ou abdômen, por 10 noites no mês.

#### 7) Predominância de sintomas vasomotores e/ou urogenitais:

Baixo risco de osteoporose e baixo risco de desenvolvimento de câncer.

a) Estradiol ..... 0,1 – 0,5mg  
 Estriol ..... 1,5 – 1,9mg  
 Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL

Aplicar 1mL no antebraço ou abdômen, 1 vez ao dia, por 25 dias no mês.

b) Estradiol ..... 0,5mg  
 Estriol ..... 4mg  
 Creme vaginal ..... qsp ..... 4g  
 Aviar 200g.

Aplicar 4g (1 aplicador vaginal), 1x/noite, por 25 noites.

## 8) Ocorrência de distúrbios sexuais:

Elevado risco de doenças cardiovasculares e elevado risco de desenvolvimento de câncer:

a) Estriol ..... 1 – 2mg

Aviar 50 cápsulas.

Tomar 1 cápsula ao dia, por 25 dias no mês.

+

Progesterona ..... 25 – 100mg

Aviar 20 cápsulas.

Tomar 1 cápsula à noite, por 10 dias no mês.

+

b) Testosterona ..... 1 – 2mg (mulheres)

10 – 30mg (homens)

Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL

Aplicar 1mL no antebraço ou abdômen em dias alternados, à noite, continuamente (a testosterona em mulheres é segura e não tem risco de uso contínuo).

## 9) Ocorrência de distúrbios sexuais:

Baixo risco de doenças cardiovasculares e elevado risco de desenvolvimento de câncer:

a) Estriol ..... 2,5mg

Creme vaginal ..... qsp ..... 4g

Aviar 200g.

Aplicar 4g (1 aplicador vaginal), 1 vez ao dia, por 25 dias no mês.

+

Progesterona ..... 25 – 50mg

Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL

Aviar 2 frascos pump de 30mL.

Aplicar 1mL, vez ao dia, por 10 dias no mês.

+

Testosterona ..... 1 – 2mg (mulheres)  
 10 – 30mg (homens)

Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL

Aplicar 1mL no abdômen, pela manhã, em dias alternados, continuamente.

b) Estriol ..... 1 – 2mg

Progesterona ..... 25 – 50mg

Creme vaginal ..... qsp ..... 4g

Aviar 200g.

Aplicar 4g (1 aplicador vaginal) à noite, por 25 noites no mês.

+

Testosterona ..... 10mg - Homens / 1mg - Mulheres

Gotas sublinguais ..... qsp ..... 1mL

Aviar 10mL.

Colocar 10 gotas sob a língua sem engolir pela manhã, em dias alternados, continuamente.

10) Ocorrência de distúrbios sexuais:

Elevado risco de osteoporose e elevado risco de desenvolvimento de câncer.

a) Estradiol ..... 0.5 – 1mg

Estriol ..... 1mg

Progesterona ..... 20mg

Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL

Aplicar 1mL no antebraço ou abdômen, 2 vezes ao dia, por 25 dias no mês.

+

Testosterona ..... 1mg

Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL

Aviar 1 frasco pump de 30mL.

Aplicar 1mL, no antebraço ou abdômen pela manhã, por meses, e retornar ao médico.

## 11) Ocorrência de distúrbios sexuais:

Baixo risco de osteoporose e elevado risco de desenvolvimento de câncer.

a) Estriol ..... 2mg

Creme vaginal ..... qsp ..... 4g

Aviar 200g.

Aplicar 4g (1 aplicador vaginal), 1 vez à noite, por 25 dias no mês.

+

Progesterona ..... 50 – 100mg

Aviar 20 cápsulas.

Tomar 1 cápsula à noite, por 10 noites no mês.

+

Testosterona ..... 1 – 2mg (mulheres  
10 – 20mg (homens)

Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL

Aviar 1 frasco pump de 30mL.

Aplicar 1mL pela manhã em dias alternados, continuamente aplicar no antebraço ou abdômen.

*bravocomunica*

b) Estriol ..... 2mg  
 Progesterona ..... 20mg  
 Creme vaginal ..... qsp ..... 4g  
 Aviar 200g.  
 Aplicar 4g (1 aplicador vaginal) à noite, por 25 noites.

+

Testosterona ..... 1,5mg - mulheres  
 Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL  
 Aviar 1 frasco pump de 30mL.  
 Aplicar 1mL no antebraço ou abdômen, pela manhã,  
 em dias alternados, continuamente.

## 12) Ocorrência de distúrbios psicológicos e emocionais:

Elevado risco de doenças cardiovasculares e elevado risco de desenvolvimento de câncer.

a) Estradiol ..... 0,5mg  
 Estriol ..... 1,5mg  
 Aviar 100 cápsulas.  
 Tomar 1 cápsula, 2 vezes ao dia, por 25 dias no mês.

+

Progesterona ..... 40mg  
 Gel vaginal ..... qsp ..... 4g  
 Aviar 80g.  
 Aplicar 4g intravaginal à noite, por 10 noites no mês.

+

Testosterona ..... 0,5mg  
 Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL  
 Aviar 1 frasco pump de 30mL.  
 Aplicar 1mL no abdômen à noite, continuamente em  
 dias alternados.

## 13) Ocorrência de distúrbios psicológicos e emocionais:

Elevado risco de doenças cardiovasculares e baixo risco de desenvolvimento de câncer.

a) Estradiol ..... 0,35mg

Estriol ..... 2mg

Aviar 120 cápsulas.

Tomar 1 cápsula ao dia, continuamente.

+

Testosterona ..... 1,5mg

Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL

Aviar 1 frasco pump de 30mL

Aplicar 1mL no antebraço ou abdômen pela manhã, em dias alternados, continuamente.

## 14) Ocorrência de distúrbios psicológicos e emocionais:

Baixo risco de doenças cardiovasculares e elevado risco de desenvolvimento de câncer.

a) Estriol ..... 2mg

Progesterona ..... 30mg

Cremevaginal ..... qsp ..... 4g

Aviar 200g.

Aplicar 4g (1 aplicador vaginal) à noite, por 25 dias no mês.

+

Testosterona ..... 1mg

Creme percutâneo ..... qsp ..... 1mL

Aviar 1 frasco pump de 30mL.

Aplicar 1mL no antebraço ou abdômen pela manhã, em dias alternados, continuamente.

## Anexo

### O laboratório na avaliação hormonal

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

FASE	VALOR
Homens: pré-puberal	De 0,02 a 3,0mUI/mL
Homens: adultos	De 1,1 a 8,0mUI/mL
Mulheres: pré-puberal	De 0,02 a 3,0mUI/mL
Fase folicular	De 1,5 a 8,0mUI/mL
Fase ovulatória	De 10,0 a 80,0mUI/mL
Fase lútea	De 0,2 a 6,5mUI/mL
Menopausa	De 8,0 a 33,0mUI/mL

LH

FASE	VALOR
Mulher: pré-púberes	Até 0,2mUI/mL
Mulher: fase folicular	De 1,9 a 12,5mUI/mL
Mulheres: pico ovulatório	De 8,7 a 76,3mUI/mL
Mulher: pós-menopausa	De 15,9 a 54,0mUI/mL
Homens: pré-púberes	Até 0,3mUI/mL
Homens: adultos	De 1,5 a 9,3mUI/mL

*bravocomunica*

**ACTH**

- Referência: até 46,0 pg/mL

**Estradiol**

FASE	VALOR
Mulheres: 0 a 8 anos	Igual ou menor a 43,0pg/mL
Mulheres: pré-puberal	Até 43,0pg/mL
Mulheres: fase folicular	De 19,5 a 144,2pg/mL
Mulheres: pico ovulatório	De 63,9 a 356,7pg/mL
Mulheres: fase lútea	De 55,8 a 214,2pg/mL
Homens: de 0 a 9 anos	Igual ou menor a 29pg/mL
Homens: de 9 a 2 anos	Até 29,0pg/mL
Homens: adultos	Até 39,8pg/mL

**Estradiol na saliva**

FASE	VALOR
Homens: 21 a 30 anos	De 2,71 a 4,75pg/mL
Homens: 31 a 40 anos	De 1,01 a 4,15pg/mL
Homens: 41 a 50 anos	De 1,00 a 4,63pg/mL
Homens: 51 a 60 anos	De 0,88 a 4,09pg/mL
Homens: 61 a 75 anos	1,33 a 4,39pg/mL
Mulheres: 21 a 50 anos – fase folicular	De 1,29 a 7,76pg/mL
Mulheres: 21 a 50 anos – metade do ciclo	De 3,79 a 16,05pg/mL
Mulheres: 21 a 50 anos – fase lútea	De 1,22 a 8,43pg/mL
Mulheres: 51 a 75 anos – pós-menopausa	De 0,56 a 4,39pg/mL

*bravocomunica*

## Estradiol

- Feminino (de acordo com a semana gestacional):

- 27ª semana: 2,3 a 6,4ng/mL
- 28ª semanas: 2,3 a 7,0ng/mL
- 29ª semana: 2,3 a 7,7ng/mL
- 30ª semana: 2,4 a 8,6ng/mL
- 31ª semana: 2,6 a 9,9ng/mL
- 32ª semana: 2,8 a 11,4ng/mL
- 33ª semana: 3,0 a superior a 12ng/mL
- 34ª semana: 3,3 a superior a 12ng/mL
- 35ª semana: 3,9 a superior a 12ng/mL
- 36ª semana: 4,7 a superior a 12 ng/mL
- 37ª semana: 5,6 a superior a 12ng/mL
- 38ª semana: 6,6 a superior a 12ng/mL
- 39ª semana: 7,3 a superior a 12ng/mL
- 40ª semana: 7,6 a superior a 12ng/mL
- Mulheres não grávidas: inferior a 0,15ng/mL

- Homens: inferior a 0,15ng/mL

## Estrona:

FASE	VALOR
Mulheres: pré-menopausa	De 21,0 a 319,0pg/mL
Mulheres: pós-menopausa	De 11,0 a 95,0pg/mL
Mulheres: grávidas	De 100,0 a 8.000,0pg/mL
Homens	De 13,0 a 149,0pg/mL

*bravocomunica*

## Progesterona na saliva

FASE	VALOR
Homens: de 21 a 50 anos	De 12,7 a 57,4pg/mL
Homens: de 51 a 75 anos	De 15,2 a 65,1pg/mL
Mulheres: 21 a 50 anos: fase folicular	De 19,6 a 86,5pg/mL
Mulheres: 21 a 50 anos: fase lútea	De 99,1 a 332,6pg/mL
Mulheres: 51 a 75 anos: pós-menopausa	De 6,0 a 56,4pg/mL

## Progesterona:

FASE	VALOR
Recém-nascido: 5 a 30 dias	De 70,0 a 250,0ng/dL
Recém-nascido: 31 a 60 dias - menino	De 80,0 a 500,0ng/dL
Recém-nascido: 31 a 60 dias - menina	De 50,0 a 230,0ng/dL
Crianças: 3 a 14 anos	De 7,0 a 170,0ng/dL
Homens	De 59,0 a 344,0ng/dL
Mulheres: fase folicular	De 20,0 a 130,0ng/dL
Mulheres: fase lútea	De 100,0 a 450,0ng/dL
Mulheres: pós-menopausa	De 20,0 a 90,0ng/dL

## Testosterona:

FASE	VALOR
Homens: adulto	De 241 a 827,0ng/dL
Menino: pré-púberes	Até 40,00ng/dL
Mulheres: adultas	De 14,0 a 76,0ng/dL
Menina: pré-púberes	Até 40,0ng/dL
Homens	De 59,0 a 344,0ng/dL
Mulheres: fase folicular	De 20,0 a 130,0ng/dL
Mulheres: fase lútea	De 100,0 a 450,0ng/dL
Mulheres: pós-menopausa	De 20,0 a 90,0ng/dL

## DHT

- Homens: 250 a 990pg/mL.
- Mulheres pré-menopausa: 24 a 368pg/mL.
- Mulheres pós-menopausa: 10 a 181pg/mL.

## Testosterona biodisponível

FASE	VALOR
Mulheres: fase folicular	De 4,4 a 39,00ng/dL
Mulheres: meio do ciclo	De 7,1 a 55,0ng/dL
Mulheres: fase lútea	De 4,1 a 44,0ng/dL
Menina: pós-menopausa	De 4,4 a 48,0ng/dL
Homens: abaixo de 17 anos	Sem valor definido
Homens: de 17 a 40 anos	De 82 a 626ng/dL
Homens: de 41 a 60 anos	De 58 a 436ng/dL
Homens: acima de 60 anos	De 43 a 424ng/dL

## Testosterona total

FASE	VALOR
Homens: adulto	De 241,0 a 827,0ng/dL
Meninos: pré-púberes	Até 40,0ng/dL
Mulheres: adultas	De 14,0 a 76,0ng/dL
Meninas: pré-púberes	Até 40,0ng/dL
Homens: abaixo de 17 anos	Sem valor definido
Homens: de 17 a 40 anos	De 82 a 626ng/dL
Homens: de 41 a 60 anos	De 58 a 436ng/dL
Homens: acima de 60 anos	De 43 a 424ng/dL

## Testosterona livre

FASE	VALOR
Mulheres: pré-púberes	Sem valor definido
Mulheres: fase folicular	De 0,18 a 1,68 ng/dL
Mulheres: meio do ciclo	De 0,3 a 2,34 ng/dL
Mulheres: fase lútea	De 0,17 a 1,87 ng/dL
Mulheres: pós-menopausa	De 0,19 a 2,06 ng/dL
Homens: até 17 anos	Sem valor definido
Homens: de 17 a 40 anos	De 3,4 a 24,6 ng/dL
Homens: de 41 a 60 anos	De 2,67 a 18,3 ng/dL

## DHEA Saliva

IDADE	HOMENS (pg/mL)	Mulheres (pg/mL)
21 a 30 anos	103,9 a 578,3	82,5 a 496,1
31 a 40 anos	116,2 a 471,8	75,4 a 328,5
41 a 50 anos	109,1 a 475,3	54,4 a 412,0
51 a 60 anos	86,1 a 488,0	43,8 a 236,1
61 a 75 anos	41,8 a 184,3	33,8 a 229,7

## Testosterona livre na saliva

IDADE	HOMENS (pg/mL)	Mulheres (pg/mL)
20 a 29 anos	41,4 a 142,5	5,5 a 49,0
30 a 39 anos	31,8 a 100,4	5,2 a 49,0
40 a 49 anos	30,1 a 97,8	4,5 a 49,0
50 a 59 anos	30,0 a 92,0	3,6 a 49,0
60 a 69 anos	23,2 a 86,9	2,9 a 38,8

## DHEA – S

FASE	VALOR
Homens	80,0 a 500,0ug/dL
Mulheres: de 10 a 20 anos	De 37,0 a 280,0ug/dL
Mulheres: de 21 a 30 anos	De 64,0 a 380,0ug/dL
Mulheres: de 31 a 40 anos	De 45,0 a 270,0ug/dL
Mulheres: de 41 a 50 anos	De 32,0 a 240,0ug/dL
Mulheres: de 51 a 60 anos	De 26,0 a 200,00ug/dL
Mulheres: de 61 a 70 anos	Até 130,00ug/dL
Mulheres: acima de 70 anos	Até 160,00ug/dL

## Somatomedina C-IGF1

Idade	Limite (ng/mL)	Idade	Limite (ng/mL)
0 a 11	Não há valor	17 a 18	193 a 731
1 a 22	55 a 327	18 a 19	163 a 584
2 a 3	51 a 303	19 a 20	141 a 483
3 a 4	49 a 289	20 a 21	127 a 424
4 a 5	49 a 283	21 a 25	116 a 358
5 a 6	50 a 286	26 a 30	117 a 329
6 a 7	52 a 297	31 a 35	115 a 307
7 a 8	57 a 316	36 a 40	109 a 284
8 a 9	64 a 345	41 a 45	101 a 267
9 a 10	79 a 338	46 a 50	94 a 252
10 a 11	88 a 452	51 a 55	87 a 238
11 a 12	111 a 551	56 a 60	81 a 225
12 a 13	143 a 693	61 a 65	75 a 212
13 a 14	183 a 850	66 a 70	69 a 200
14 a 15	220 a 972	71 a 75	64 a 188
15 a 16	237 a 996	76 a 80	59 a 177
16 a 17	226 a 903	81 a 85	55 a 166

**Cortisol:**

- Manhã: 5,5 a 3,0ug/dL.
- Tarde: 2,0 a 14,5ug/dL.
- Noite: 2,0 a 14,5ug/dL.

**Cortisol salivar:**

- Entre 7 e 9 horas: inferior a 0,69ug/dL.
- Entre 16 e 17 horas: inferior a 0,43ug/dL.
- Entre 23 e 24 horas: inferior a 0,35ug/dL.
- Limite mínimo de detecção: inferior a 0,018ug/dL.

**TSH:**

FASE	VALOR
Até 3 dias de vida	De 1,5 a 15,7uUI/mL
Até 10 semanas de vida	De 0,8 a 9,2uUI/mL
Até 14 meses de vida	De 0,6 a 6,0uUI/mL
De 15 meses a 5 anos de vida	De 0,5 a 5,2uUI/mL
De 6 a 14 anos de vida	De 0,4 a 5,0uUI/mL
De 15 a 60 anos de vida	De 0,4 a 4,3uUI/mL
De 61 a 79 anos de vida	De 0,4 a 5,8uUI/mL
Acima de 80 anos de vida	De 0,4 a 6,7uUI/mL
Grávidas no primeiro trimestre	De 0,1 a 2,5uUI/mL
Grávidas no segundo trimestre	De 0,2 a 3,0uUI/mL
Grávidas no terceiro trimestre	De 0,3 a 3,0uUI/mL

*bravocomunica*

T3

FASE	VALOR
Cordão umbilical	De 15,0 a 100,00ng/dL
De 1 a 6 dias de vida	De 100,00 a 270,0ng/dL
De 1 semana a 1 ano de vida	De 105,0 a 245,0ng/dL
De 2 a 5 anos de vida	De 105,0 a 269,0ng/dL
De 6 a 10 anos de vida	De 94,0 a 241,0ng/dL
Maiores que 11 anos de vida	De 94,0 a 240,0ng/dL
Adulto	De 60,0 a 215,0ng/dL

Hipotireoidismo subclínico:

- Estresse.
- Déficit nutricional.
- Alteração de zinco e selênio.
- TSH alto.
- T3 e T4 normal.
- Anticorpos antitiroideanos normais.

T3 reverso:

- Adultos: 13 a 50,2ng/dL.

T3 livre:

- 2,00 a 4,40pg/ML.

T4 livre:

- 0,70 a 1,80ng/dL.

*bravocomunica*

T4:

FASE	VALOR
Cordão umbilical	De 6,0 a 15,0ug/dL
De 1 a 6 dias de vida	De 14,0 a 28,4ug/dL
De 7 dias a 3 meses de vida	De 8,1 a 15,7ug/dL
De 4 meses a 5 anos de vida	De 5,6 a 14,9ug/dL
De 6 anos a 15 anos de vida	De 4,6 a 12,7ug/dL
Adultos	De 4,8 a 13,7ug/dL

AMOSTRA PARA APROVAÇÃO

AMOSTRA  
PARA  
APROVAÇÃO

*bravocomunica*



## CAPÍTULO 16

# CLÍNICA DE DEFICIÊNCIA HORMONAL

## Cortisol

### Deficiência de cortisol

- Fadiga.
- Níveis elevados de açúcar circulante.
- Insônia.
- Incapacidade de combater infecção.
- Diminuição da memória e do aprendizado.
- Sensação de cansaço permanente.
- Não há perda de gordura, nem com exercício.

### Laboratório

- Cortisol às 8 e 16 horas.
- Cortisol tem um ritmo circadiano, diminuindo sua concentração em aproximadamente 50%, a partir das 16 horas.

## ACTH

### Análise

- Cortisol baixo e ACTH alto: repor cortisol.
- Cortisol baixo e ACTH baixo: estimular ACTH.
- Cortisol alto e ACTH alto: adaptógenos.

### Conduta

- Licorice.
- Aswaganda.
- Rodiola.
- Hidrocortisona.
- Zinco.
- Cobre.

## DHEA

### Sinais de deficiência

- Perda de força física.

- Fadiga.
- Apatia.
- Ladeira mental.
- Perda de memória.
- Perda de massa muscular.
- Níveis elevados de pressão arterial, açúcar ou colesterol.

### **Laboratório**

- Medir níveis séricos de S-DHEA.
- Correlacionar com níveis de cortisol.

### **Conduta**

- Suprir DHEA (é proibida, até a edição deste livro, sua comercialização no Brasil).
- Pregnonelona e boro (resposta fraca).

### **Estrogênio**

#### **Sinais de deficiência incluem:**

- Fadiga.
- Ondas de calor.
- Suor.
- Parestesias.
- Taquicardia.
- Secura vaginal.
- Dores articulares (artrite ou artrose pós-menopáusia).
- Perda de libido.
- Incontinência urinária.
- Dispaurenia.
- Alterações de comportamento.
- Osteoporose.
- Perda de elasticidade na pele.

## Laboratório

- FSH.
- Estradiol.
- SHBG.
- Testosterona livre e total.

## Conduta

- FSH alto e estradiol baixo: administrar estradiol.
- FSH alto e estradiol alto: avaliar outras patologias.
- FSH baixo e estradiol baixo: estimular FSH.
- Estradiol alto e testosterona baixa: modular aromatase.
- SHBG alto: modular aromatase.

## Progesterona

### Sinais de deficiência incluem:

- Transtornos de comportamento.
- Alterações do ciclo menstrual.
- Sinais de tensão pré-menstrual.
- Aumento de peso.
- Retenção de líquidos.
- Insônia.
- Angústia, ansiedade.
- Osteoporose.

## Laboratório

- LH.
- Progesterona.

## Análise

- Níveis elevados de LH e baixos de progesterona: administrar progesterona.
- Níveis baixos de progesterona e níveis baixos de LH: estimular LH.

## Tratamento

- Progesterona.
- *Vitex agnus castus*.

## Testosterona

### Sinas de deficiência incluem:

- Cansaço.
- Astenia, adnamia.
- Perda de massa muscular.
- Ganho de massa gordurosa.
- Osteoporose.
- Sonolência.
- Irritabilidade.
- Aumento de risco cardiovascular.
- Alterações dislipidêmicas.
- Anemia.
- Aumento de gordura visceral.
- Alteração da libido.
- Perda de elasticidade dérmica.

### Laboratório

- Testosterona livre e total (inclui testosterona livre de 1 a 3%, testosterona ligada à albumina entre 35 a 40%) e testosterona ligada à globulina SHBG de 60%.
- FSH (mede o nível espermático via células de sertoli).
- LH (estimula testosterona via células de leydig).
- Estradiol.
- SHBG.
- Os níveis de testosterona na mulher são equivalentes a 10% da concentração plasmática do homem.

## **Análise**

- LH alto e testosterona baixa: repor testosterona.
- LH baixo e testosterona baixa: estimular LH.
- SHBG alto: inibir aromatase.
- Estradiol alto: inibir aromatase.

## **Tratamento**

- Testosterona base.
- Long Jack (euricoma).
- *Tribulus terrestris*.
- Mucuna.

## **Hormônio de Crescimento (GH)**

### **Sintomas de deficiência incluem:**

- Perda de massa muscular.
- Ganho de gordura.
- Ganho de gordura visceral.
- Alteração de sono.
- Osteoporose.
- Alterações de comportamento e memória.
- Aumento de colesterol.
- Retardo da capacidade de cicatrização.

### **Laboratório**

- IGF-1.
- IGFBP3.
- Inclui teste de estímulo de GH com clonidina, arginina, entre outros.

## **Análise**

- IGF1 baixo e IGFBP3 normal: determinar outras deficiências hormonais que devem ser corrigidas previamente.
- IGF1 baixo e IGFBP3 baixo: repor, temporariamente, controle

laboratorial, resposta física.

- IGF1 baixo e IGFBP3 baixo: repor até atingir a homeostase de GH.

### **Tratamento**

- GH.
- Arginina.
- Ornitina.
- Lisina.
- Secretagogos (de resultado duvidoso).

### **Melatonina**

#### **Sintomas de deficiência incluem:**

- Alteração do sono.
- Dificuldades para pegar no sono ou acordar várias vezes pela noite.
- Irritabilidade.
- Agressividade.
- Sensação de cansaço contínuo.
- Aspecto de envelhecimento precoce.

#### **Laboratório**

- Melatonina (níveis de produção fisiológica de melatonina pela glândula pineal equivalente à 0.6mg a cada 24 horas, com maior produção durante a noite ou na obscuridade induzida).

#### **Tratamento**

- Melatonina (atualmente liberada sua comercialização via liminar).
- 5-HTP.
- Triptofano.
- Griffonia.
- Neuraven.

- Adaptógenos.

## **Pregnonelona**

### **Sintomas de deficiência incluem:**

- Dores articulares.
- Alteração de memória.

### **Sinais de deficiência de outros hormônios:**

- Fadiga.
- Alterações de comportamento.
- Estresse.

### **Laboratório**

- Pregnonelona.
- Cortisol.
- DHEA.

### **Tratamento**

Pregnonelona associada com boro.

## **Tireoides**

### **Sintomas de deficiência de hormônio tireoideano:**

- Aumento de peso.
- Lentidão metabólica.
- Alteração de memória.
- Mãos e pés frios.
- Constipação crônica.
- Fraqueza muscular.
- Depressão.
- Níveis elevados de colesterol.
- Disglicemia.
- Aumento de risco cardiovascular.
- Em idosos, tendência à demência.

**Laboratório**

- TSH.
- T4.
- T3 livre.
- T4 livre.
- Anticorpos antitiroideanos.
- T3 reverso.

**T2:**

- Tirosina produz:
  - T4 – a maior quantidade.
  - T3 – relação 1:10 com T4, vida média de 7 a 14 dias.
  - T3 livre – dura até 10 horas.
  - T2 – só existe em formas naturais de hormônio tireoidiano e está relacionado com a perda de peso.
  - T1 – ainda não se sabe a utilidade.

**Tiroides:**

- T4 livre: 0.03 a 0.005% – 80 a 90% são produzidos em tecidos periféricos.
- T3 livre – 10% da concentração total.
- A regulação de T3 e T3R depende da atividade metabólica.
- $T3R = T4 \text{ total} - T3 \text{ livre}$
- Aumento de T3 livre em:
  - Disfunção hepática
  - Doença hepática.
  - Estresse oxidativo ou insuficiente nível de antioxidantes.
  - Intoxicação metálica.
  - Alteração da função renal.

## Tratamento

- Hormônio tireoidiano T4.
- Excepcionalmente, T3.
- Iodo só em caso de deficiência estabelecida laboratorialmente via iodo plasmático ou teste de indução com solução lugol e medição de iodo urinário de 24 horas.
- Zinco.
- Cobre.
- Selênio.
- Tirosina.
- Fenilalanina.
- Adaptógenos.

***\*Cuidado com fitoterápicos ou medicamentos que interfiram na atividade tireoidiana!***

***\*\*Iodo em altas doses leva à tormenta tireoidiana e induz um hipotireoidismo em doses acima de 5mg por dia.***

AMOSTRA  
PARA  
APROVAÇÃO

*bravocomunica*

## Referências Bibliográficas

ACHIKE FI, KWAN CY. Nitric oxide, human diseases and the herbal products t affect the nitric oxide signalling pathway. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2003 Sep (9):605 15.

ALEXANDERSEN P, TOUSSAINT A, CHRISTIANSEN C, DEVOGELAER JP, ROUX C, FECHTENBAUM J, GENNARI C, REGINSTER JY Iprfflavone Multicenter European Fracture Study. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. JAMA 2001 Mar 21;285(11):1482 8 Comment in: JAMA. 2001 Oct 17;286(15):1836 7.

Anawalt BD, Merriam GR. Neuroendocrine aging in men. Endocrinol Metab Clin. 2001 Sep;30(3):647 69.

ATMACA A, KLEEREKOPER M, BAYRAKTAR M, et ai Soy isoflavones in the management of Postmenopausai Osteoporosis Menopause. 2008: 15(4): 748 757. JACOBSON JS, TROXELAB, EVANS J, KLAUS L, VAHDAT L, KINNE D, LO KM, MOORE A, ROSENMAN PJ, KAUFMAN EL, NEUGUT Ai, GRANN VR. Randomized triai of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breastcancer. J Clin Oncoi 2001 May 15;19(10):2739 45.

BAIN J. Andropause. Testosterone replacement therapy for aging men. Can Fam Physician. 2001 Jan;47:91 7.

BARRETT CONNOR E, VON MUHLEN DG, KRITZ SILVERSTEIN D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Feb;84(2):573 7.

BASSON R. Androgen Replacement in women Can Fam Physician 1999 Sep;45:21 00 7.

BASSON R. Androgen Replacement in women Can Fam Physician 1999 Sep; 45: 2100 7.

Berai V. Breast cancer and hormone repiacment therapy in the Miliion Women Study. Lancet. 2003 Aug 9;362(9382):419 27.

BERAL, V; MUiiion Women Study colliaborators. Breast cancer and hormone-repiacement therapy in lthe Miflilion Women Sludy Lancel, 2003 Aug 9: 362 (9382):414 5.

BERGKVIST L, ADAMI HO, et ai The risk of breast cancer after estrogen and estrogen progestin replacement; N Engi J Med, 1 989Aug 3; 321(5):293 7.

BRADLOW HL, MICHNOVICZ JJ, HALPER M, et al. Long term response women to indole 3 carbinol or a high fiber diet. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 1994 Oct Nov;3(7):591-5.

BRIGNALL, M.S. Prevention and treatment of cancer with Indol 3 Carbinol—*Med Rev*, v.6,n.6,2001 :580-89.

BRODIEAM, BANKS PK, INKSTERSE, SON O, KOOS RD. Aromatase and other inhibitors in breast and prostatic cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1990 Dec 20;37 (6):1043-8.

BURGER HG Physiological principles of endocrine replacement: estrogen *Horm res* 2001;56 suppl 1:82-5.

BYRNE M, NIESCHLAG E. Testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2003 May;26(5):481-9.

CETINKAVA, MB; ALPER T; KOKCU A et al. Tibolone versus four estrogen replacement therapy protocols and plasma lipid levels in postmenopausal women. *IJGO* 79(2002)17-23.

CHANG WY, PRINS GS. Estrogen receptor beta: implications for the prostate gland. *Prostate*. 1999 Jul;40(2):115-24.

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health initiative randomized trial. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(4):3243-53.

CHRISTOPHER B. CUTTER, MD, Compounded Percutaneous Testosterone Gel: Use and Effects in Hypogonadal Men *J Am Board Fam Pract* 14(1):22-32,2001. WILT TJ, ISHANIA, RUTKS I, MACDONALD R. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutr*. 2000 Dec;3(4A):459-72.

COL NF, GOLDBERG RJ, ECKMAN MI I, ORR RK, ROSS EM, WONG JB Individualizing therapy to prevent long term consequences of estrogen deficiency in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1999 Jul 12;159(13):1458-66.

COLDITZ GA, STAMPFER MJ, WILLETT WC, HENNEKENS CH, ROSNER B, SPEIZER FE. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990 Nov 28;264(20):2648-53. Erratum in: *JAMA* 1991 Apr 10;265(14):1828. Comment in: *JAMA*. 1991 Apr. 10;26(14):1824-5.

Comment in: *J Natl Cancer Inst*. 1996 Aug 21;88(16):1093-5. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Jun 4;89(11):820.

- DAVIS S Testosterone deficiency in women J Reprod Med 2001 Mar; 46 (3suppl): 291 6.
- DAVIS S Testosterone deficiency in women J Reprod Med 2001 Mar; 46 (3suppl): 291 6.
- Davis S. Androgen replacement in women: A commentary. J CUn Endocrinol Metab. 1999 Jun;84(6): 1886 91.
- DAVIS SR Androgen treatment in women Med J Aust 1999 Jun 7; 170(11):545~9. DAVIS SR The clinical use of androgens in female sexual disorders J Sex Marital Ther 1998 Jul Sep; 24(3):153 63.
- DAVIS SR The clinical use of androgens in female sexual disorders J Sex Marital Ther 1998 Jul Sep; 24(3):153 63.
- DAVIS SR The role of androgens and the menopause in the female sexual response Int J Impot Res 1998 May; 10 Suppl 2:S82 3; dis S98 1 01.
- DAVIS SR The role of androgens and the menopause in the female sexual response Int J Impot Res 1998 May; 10 Suppl 2:S82 3; dis S98 1 01.
- DAVIS SR Androgen treatment in women Med JAust 1999 Jun 7;170(11):545 9.
- DAVIS SR The therapeutic use of androgens in women J Steroid Biochem Moi Biol 1999 Apr J u ri; 69(1 6): 177 84.
- DAVIS SR Thetherapeutic use of androgens in women J Steroid Biochem Moi Biol 1999 Apr Jun; 69(1 6): 177 84.
- DE LIGNIERES B, BASDEVANT A, et ai Biological effects of estradiol 1 7 beta ir postmenopausal women: oral versus percutaneous administration J clin endocrino metab 1986 Mar;62(3):536 41.
- DE LIGN IERES B. Endometrial hyperplasia. Risks, recognition and the search fora safe hormone replacement regimen. J Reprod Med 1999 Feb: 44(2 suppl): 191 6.
- DE LJGNIERES B. Endometrial hyperpiasia. Risks, recognition and the search for a safe hormone replacement regimen. J Reprod Med 1999 Feb: 44(2 suppl): 191 6.
- DELHEZ M, HANSENNE M, LEGROS JJ. [Testosterone and depression in men aged over 50 years. Andropause and psychopathology: minimal systemic work up] Ann Endocrinol (Paris).

2003 Apr;64(2): 162 9.

Di STEFANO L, PATACCHIOLAF, MOSCARINI M. Transvaginal administration of estradiol in postmenopausal urogynecological disorders. *Minerva Ginecol* 1993 No. 45(11):551 6.

DICZFALUSY E. Menopause, developing countries and the 21st century.

Dimitrakakis C, Zhou J, Wang J, et al. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause*. 2003 Jul; 10(4):292 8.

DI STEFANO L, PATACCHIOLAF, MOSCARINI M. Transvaginal administration of estradiol in postmenopausal urogynecological disorders. *Minerva Ginecol* 1993 Nov; 45(11):551 6.

DONNELLY BJ, LAKEY WH, MCBLAIN WA. Estradiol receptor in human benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1983 Jul; 130(1):1 83 7.

DOREN M. Basic principles of hormone replacement therapy in the postmenopause. *Ther Umsch* 2000 Oct;57(10):628 34.

DRAFTA D, SCHINDLER AE, STROE E, NEACSU E. Age related changes of plasma steroids in normal adult males. *J Steroid Biochem*. 1982 Dec;17(6):683-7. ISAKER HW, BURGER HG, DE KRETZER DM, HUDSON B, OCONNOR S, WANG C, MIROVICS A, COURT J, DUNLOP M, RENNIE GC. Changes in the pituitary testicular system with age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1976 Jul;5(4):349 72.

DUPONT A, DUPONT P, CUSAN L et al. Comparative endocrinological and clinical effects of percutaneous estradiol and oral conjugated estrogens as replacement therapy in menopausal women. *Maturitas* 1991 Oct; 13(4): 297 311.

EDWARDS JE, MOORE RA. Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: a systematic review of randomised trials. *BMC Urol*. 2002 Dec 12;2(1):14.

Eiyyin FM. The long term beneficial treatment of low dose testosterone in the aging male. *Proc 77th Meeting of The Endocrine Soc., Washington, DC, 1995*;2 127.

Erratum in: *JAMA* 1999 Feb 10;281(6):515. Comment in: *ACP J Club*. 1999 May-Jun; 130(3):61. *JAMA*. 1999 May 12;281(18):1699.

FANG IPING C, NING L, YUNG KUI S., et al. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on cardiovascular risk factors. *Menopause* 2001 Vol.8, n.5

347 352.

FARNSWORTH WE. Roles of estrogen and SI 113G in prostate physiology. *Prostate*. 1996Jan;28(1):17 23.

FEBRASGO Climatério Manual de orientação. (1995).

FERNANDES C.E. Menopausa Diagnóstico e tratamento Ed. Segmento, 2003. PDR for Nutritional Supplements Medical Economics Company. 1 st ed. (2001).

FITZPATRICK LA, GOOD A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil Steril*. 2000 Mar; 73(3): 654.

FITZPATRICK LA, GOOD A. Micronized progesterone: clinical indications and

FLYNN V, HELLSTROM WJ. Androgen deficiency in the aging male: pathophysiology, diagnosis, and treatment alternatives. *Curr Urol Rep*. 2001 Dec;2(6):473 9.

Francisco L. Is bio identical hormone therapy fact or fairy tale? *Nurse Pract*. 2003 Jul;28(7 Pt 1):39 44.

GANN PH, HENNEKENS CH, MM, LONGCOPE O, STAMPFER MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Aug • 21;88(16):1118 26.

GAPSTUR SM, MORROW M, SELLERS TA Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with favorable histology: results of the Iowa Women's Healthy Study. *JAMA* 1999 Jun 9; 281(22):2091 7.

GIULIANI A, CONCIN H, WIESER F, BORITSCH, et al Hormone replacement therapy with transdermal estradiol gel and oral micronized progesterone. Effect on menopausal symptoms and lipid metabolism. *Wien Klin Wochenschr* 2000 Jun 28;112(14):629~33.

GLAZIER MG, BOWMAN MA. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 2001 May 14;161(9):1161 72.

GOODMAN & GILMAN The Pharmacological basis of therapeutics. McGrawHill. 9a. Ed.

GOOREN L. Androgen deficiency in the aging male: benefits and risks of androgen supplementation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003 Jun;85(2 5):349 55.

GRADY D, GEBRETSADIK T, KERLIKOWSKA K, ERNSTER V, PETITTI D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risks: a meta analysis. *Obstet gynecol* 1995 Feb; 85(2): 304 13.

Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of long term testosterone replacement therapy in older hypogonadal males. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Nov; 82 (11):3793 96.

HALE GE, HUGHES CL, ROBOYSJ, AGARWALSK, BIEVRE M. A double blind randomized study on the effects of red clover isoflavones on the endometrium. *Menopause* 2001 Sep Oct;8(5):338 46.

HAMEED A, BROTHWOOD T, BOULOUX P. Delivery of testosterone replacement therapy. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003 Oct;4(10): 1213 9.

HAN KK, SOARES JM JR, HAIDAR MA, DE LIMA GR, BARACAT EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002 Mar;99(3):389 94.

HAREN MT, MORLEY JE, CHAPMAN IM, O'LOUGHLIN PD, WITTERT GA. Defining 'relative' androgen deficiency in aging men: how should testosterone be measured and what are the relationships between androgen levels and physical, sexual and emotional health? *Climacteric*. 2002 Mar;5(1):15 25.

HARGROVE JT, EISENBERG E. *Menopause Med Clin North Am* 1995 Nov, 79(6): 1337 56.

HARGROVE JT, MAXSON WS, WENTZ AC, BURNETT LS. Menopausal hormone replacement therapy with continuous daily oral micronized estradiol and progesterone. *Obstet Gynecol* 1 989Apr;73(4):606 12.

HARGROVE JT, MAXSON WS, WENTZAC, BURNETT LS Menopausal Hormone Replacement therapy with continuous daily oral micronized estradiol and progesterone *Obstet Gynecol* 1 989Apr, 73(4): 606 12.

HARRIS RE, NAMBOODIRI KK, WYNDER EL. Breast cancer risk: effects of estrogen replacement therapy and body mass. *J Natl Cancer Inst*; 1992 Oct 21;84 (20):1575 82.

HASKELL SG, RICHARDSON ED, HORWITZ RI. The effect of estrogen replacement therapy on cognitive function in women: a critical review of the literature. *J Clin Epidemiol* 1997 Nov;50(11):1249 64.

HEAD KA Estriol safety and efficacy. *Altern med Rev* 1998

3(2):101-113.

HENRICH JB. The post menopausal estrogen/breast cancer controversy JAMA 1992 Oct 14; 268(14):1900-2.

HIRATAJD, SWIERSZ LM, ZELL B, SMALL R, ETTINGER B. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double blind, placebo-controlled trial. Fertil Steril 1997 Dec; 68(6):981-6.

HOLST J, CAJANDER S, CARLSTROM K, et al. Percutaneous estrogen replacement therapy. Effects on circulating estrogens, gonadotropins and prolactin. Acta Obstet Gynecol Scand 1983; 62(1):49-53.

HOLST J. Percutaneous estrogen therapy. Endometrial response and metabolic effects. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1983; 115:1-30.

HRYB DJ, KHAN MS, ROMAS NA, ROSNER W. The effect of extracts of the root of the stinging nettle (*Urtica dioica*) on the interaction of SI 113G with its receptor on human prostatic membranes. Planta Med, 1995 Feb; 61(1):31-2.

HSU CS, SHEN WW, HSUEH YM, YEH SL. Soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. Effects on plasma lipids, antioxidant enzyme activities and bone density. J Reprod Med 2001 Mar; 46(3):221-6 Erratum in: J Reprod Med 2001 Oct; 46(10):940.

J Urol. 2000 Mar; 163(3):705-12. Comment in: J Urol. 2000 Oct; 164(4):1319. J Urol. 2000 Oct; 164(4):1319.

JEFFREYAT, ETTINGER B., ENSRUD K, et al. Phytoestrogen Supplements of Hot Flashes (ICE) study JAMA. 2003; 290(2):207-214.

KAM IW, DENNEHY CE, TSOUROUNIS C. Dietary supplement use among menopausal women attending a San Francisco health conference. Menopause 2002 Jan Feb; 9(1):72-8.

KAUFMAN, JM Pharmacokinetics of Estrogens and Hormone Replacement Therapy Eur Menopause J. 4(1):14-22 (1997).

KELLOFF GJ, LUBET RA, LIEBERMAN R, EISENHAUER K, STEELE VE, CROWELL JA, HAWK ET, BOONE OW, SIGMAN CC. Aromatase inhibitors as potential cancer chemopreventives. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1998 Jan; 7(1):65-78.

KIM S, SNIPES W, HODGEN GD, ANDERSON F. Pharmacokinetics of a single dose of buccal testosterone. Contraception. 1995.

KUMAR NB, CANTORA, ALLEN K, RICCARDI D, COX CE. The specific role of isoflavones on estrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer* 2002 Feb 15;94(4):1166-74.

LAGRELIUS A, JOHNSON P, LUNELL NO, SAMSSIOE G. Treatment with oral estrone sulphate in the female climacteric. I. Influence on lipids. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981;60(1):27-31.

LAMARTINIERE CA. Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. *Am J Clin Nutr* 2000 Jun;71(6 Suppl):1705S-7S; discussion 1708S-9S.

LAURITZEN C. Results of a 5 years prospective study of estriol succinate treatment in patients with climacteric complaints. *Horm Metab Res* 1987 Nov; 19(11):579-84.

Lea R, Bannister E, Case A, et al. Use of hormonal replacement therapy after treatment of breast cancer. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004 Jan;26(1):46-60.

LEE JR "Natural" x "Synthetic" Hormones, a question of semantics.

LEE JR Is natural progesterone the missing link in osteoporosis prevention and treatment? *Med Hypotheses* 1991 Aug; 35(4):316-8.

LEE JR Is natural progesterone the missing link in osteoporosis prevention and treatment? *Med Hypotheses* 1991 Oct; 36(2):178.

LEE JR Is natural progesterone the missing link in osteoporosis prevention and treatment? *Med Hypotheses* 1991 Aug; 35(4):316-8.

LEE JR Is natural progesterone the missing link in osteoporosis prevention and treatment? *Med Hypotheses* 1991 Oct; 36(2):178.

LEVINE LA. Diagnosis and treatment of erectile dysfunction. *Am J Med.* 2000 Dec 18;109 Suppl 9A:3S-12S; discussion 29S-30S.

LICHIUS JJ, MUTH C. The inhibiting effects of *Urtica dioica* root extracts on experimentally induced prostatic hyperplasia in the mouse. *Planta Med.* 1997 Aug 63(4):307-10.

LIPPERT TH, SEEGER H, MUECK AO. Estradiol metabolism during oral and transdermal estradiol replacement therapy in postmenopausal women. *Horm Metab Res* 1998 Sep; 30(9):598-600.

LUNENFELD B. Androgen therapy in the aging male. *World J Urol.* 2003 Nov;21(5):292-305. Epub 2003 Oct 24.

- MA)(SON WS, HARGROVE JT Bioavailability of oral micronized progesterone Fertil Steril 1985 Nov;44(5):622-6.
- MANONAI J, THEPPISAI U. effect of oral estriol on urogenital symptoms, vaginal cytology and plasma hormone level in postmenopausal women J med assoc thai-2001 Apr; 84(4):539-44.
- Marin P, Hoimang S, Gustafsson C, et al. Androgen treatment of abdominally obese men. Obesity Res. 1993 Jul; 1 (4):245-8.
- MARTIN PL, GREANEY MO, BURNIERAM, BROOKS PM, et al Estradiol, estron and gonadotropin levels after use of vaginal estradiol Obstet gynecol 1984 Apr 63(4):441-4.
- MARTINDALE The complete drug reference Pharmaceutical Press of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain and Edited by Sean Sweetman. 35a. ed. (2007) (electronic version).
- MAURAS N, HAYES V, WELCH S, RINIA, HELGESON K, DOKLER M, VELDHUIS JD, URBAN RJ. Testosterone deficiency in young men: marked alterations in whole body protein kinetics, strength, and adiposity. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Jun;83 (6):1886-92.
- MAXSON WS, HARGROVE JT Bioavailability of oral micronized progesterone Fertil Steril 1985 Nov;44(5):622-6.
- MCAULEY JW, KROBOTH FJ, KROBOTH PD Oral administration of micronized progesterone: a review and more experience Pharmacotherapy 1996 May Jun; 16(3):453-7.
- MCAULEY JW, KROBOTH FJ, KROBOTH PD Oral administration of micronized progesterone: a review and more experience Pharmacotherapy 1996 May Jun; 16 (3):453-7.
- MCCLURE RD. Androgen deficiency and the aging male: new urologic perspectives. Curr Urol Rep. 2001 Dec;2(6):453-9.
- MCNAGNY, SALLY E. Prescribing Hormone Replacement Therapy Menopausal Symptoms Annals of Internal Medicine; oct.199 vol. 131 n. 8.
- MEILAHN EN, DE STAVOLA B, ALLEN DS, et al Do urinary oestrogen metabolites predict breast cancer? Guernsey III cohort follow up Br J Cancer 1998 Nov; 78 (9):1250-5.
- MONTPLAISIR J, LORRAIN J, DENESLE R, PETIT D. Sleep in menopause differential effects of two forms of hormone replacement therapy. Menopause 2001 Jan feb; 8(1):10-6.

MONTPLAISIR J, LORRAIN J, DENESLE R, PETIT D. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause* 2001 Jan feb; 8(1):10-6.

MONTPLAISIR J, LORRAIN J, DENESLE R, PETIT D. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause* 2001 Jan feb; 8(1):10-6.

MORALES, HEATON JP, CARSON CC 3RD. Andropause: a misnomer for a true clinical entity.

Morley JE, Perry HM, Kaiser FE, et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc*. 1993 Feb;41(2):149-52.

MOSEKILDE L, VETERGAARD P, NIELSEN HB, et al. Antifracture effect hormone replacement therapy: A five year comprehensive cohort study in 20 perimenopausal women. *Osteoporos Int* 2000; 11 (suppl 2): 5190.

NAGATA C, SHIMIZU H, TAKAMI R, HAYASHI M, TAKEDA N, YASUDA K. Hot flushes and other menopausal symptoms in relation to soy product intake in Japanese women. *Climacteric* 1999 Mar;2(1):6-12.

NOLTEN WE. Androgen deficiency in the aging male: when to evaluate and when to treat. *Curr Urol Rep*. 2000 Dec; 1 (4):31-39.

NOMURAAM, STEMMERMANN GN, CHYOU PH, HENDERSON BE, STANCZYK FZ. Serum androgens and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Aug;5(8):621-5.

NOTELOVITZ M Individualizing Hormone Therapy: Principles and Practice CME of The royal college of physicians and surgeons of Canada.

NOTELOVITZ M, Postmenopausal tibolone therapy: biologic principles and applied clinical practice *Medscape General medicine*. 2007; 9(1):2.

OLSZEWER E. Clínica or. omoieciar. Roca SP (2000).

OLSZEWER E. Tratado de Medicina ortomoleciuar. 3. ed. SP (2002).

ORVELIE I, MOEN MH, MORKRiD L, SKJAERRAASEN JS, HOLTE A The endocrine transition around menopause a five years prospective study with profiles of gonadotropines, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta ObstetGynecol Scand* 1999Aug; 78(7):642-7.

OZDEN S, DILDAR K, KADIR YH, et ai. The effects of hormone replacement therapy on lipid peroxidation and antioxidant status. *Maturitas* 2001; 38:165-170.

PARKER S, ARMITAGE M. Experience with transdermal testosterone replacement therapy for hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Jan; 50 (1): 57-62.

PDR for Herbal Medicines Thomson PDR. 3rd ed. (2004).

PERRY PJ, LUND BC, ARNDT S, HOLMAN T, BEVER STILLE KA, PAULSEN J, DEMERS LM. Bioavailable testosterone as a correlate of cognition, psychological status, quality of life, and sexual function in aging males: implications for testosterone replacement therapy. *Ann Clin Psychiatry*. 2001 Jun; 13(2):75-80.

PHILLIPS GB, CASTELLI WP, ABBOTT RD, MCNAMARA PM. Association of hyperestrogenemia and coronary heart disease in men in the Framingham cohort. *Am J Med*. 1983 May; 74(5):863-9.

PHILLIPS GB, PINKERNELL BH, JING TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler-Thromb*. 1994 May; 14(5):701-6.

PIKE MC, PETERS RK, COZEN W, PROBST HENSCH NM, FELIX JC, WAN PC, MACK TM. Estrogen progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Aug 6; 89(15):1110-6.

POPE HG JR, COHANE GH, KANAYAMA G, SIEGEL AJ, HUDSON JI. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan; 160(1):105-11.

PRESTWOOD KM, KENNYAM, UNSON C, et ai. The effect of low dose micronized 17 beta estradiol on bone turnover, sex hormone levels, and side effects in old women: a randomized, double blind, placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Dec; 85(12):4462-9.

PRIOR JC. Progesterone as a bone trophic hormone. *Endocr Rev* 1990 May; 11(2):386-98.

PRIOR JC. Progesterone as a bone trophic hormone. *Endocr Rev* 1990 May; 11(2):386-98.

RHODEN EL, MORGENTALER A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neo-

plasia. J Urol. 2003 Dec; 170(6 Pt 1):2348-51. GANN PH, HENNEKENS CH, LONGCOPE C, VERHOEK OFTEDAHL W, GRODSTEIN F, STAMPFER MJ. A prospective study of plasma hormone levels, nonhormonal factors, and development of benign prostatic hyperplasia. Prostate.

ROLF O, KEMPER S, LEMMNITZ G, EICKENBERG U, NIESCHLAG E. Pharmacokinetics of a new transdermal testosterone gel in gonadotrophin-suppressed normal men. Eur J Endocrinol. 2002 May;146(5):673-9.

ROSANO GM, WEBB CM, CHIERCHIA S, et al. Natural progesterone, but not medroxyprogesterone acetate, enhances the beneficial effect of estrogen on exercise induced myocardial ischemia in postmenopausal women. J Am Coll Cardiol 2000 Dec;36(7):2154-9.

ROSANO GM, WEBB CM, CHIERCHIA S, et al. Natural progesterone, but not medroxyprogesterone acetate, enhances the beneficial effect of estrogen on exercise induced myocardial ischemia in postmenopausal women. J Am Coll Cardiol 2000 Dec;36(7):2154-9.

ROSS RJ, JABBAR A, JONES TH, ROBERTS B, DUNKLEY K, HALL J, LONG A, LEVINE H, CULLEN DR. Pharmacokinetics and tolerability of a bioadhesive buccal testosterone tablet in hypogonadal men. Eur J Endocrinol. 2004 Jan; 150(1):57-63.

SCHINDLER AE. Transdermal and oral hormone substitution with estrogens: comparison. Zentralbl Gynakol 1995; 117(10):504-7.

SCHMIDT JB; BINDER M; DEMSCHIK G; et al. Treatment of skin aging with topical estrogens. Int J Dermatol 1996 Sep; 35(9):669-74.

SCHMIDT JB; BINDER M; DEMSCHIK G; et al. Treatment of skin aging with topical estrogens. Int J Dermatol 1996 Sep; 35(9):669-74.

SCOTT RT JR, ROSS B, ANDERSON C, ARCHER DF. Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. Obstet Gynecol, 1991 May; 77(5):758-64.

SHANTHA S, BROOKS GUNN J, LOCKE RJ, WARREN MP. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study. J Womens Health Gend Based

Med 2001 Dec; 10(10):991 7.

SHANTHA S, BROOKS GUNN J, LOCKE RJ, WARREN MP. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study. *J Womens Health Gend Based Med* 2001 Dec; 10(10):991 7.

SHANTHA S, BROOKS GUNN J, LOCKE RJ, WARREN MP. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study. *J Womens Health Gend Based Med* 2001 Dec; 10(10):991 7.

SIPINEN S, LAHTEENMAKI P, LUUKKAINEN T. Pharmacokinetic studies on iov dose estradiol 17 beta administered orally to postmenopausal women. *Acta obstet gynecol scand* 1980;59(2):149 53.

SITES, CK. Bioidentical Hormones for Menopausal Therapy. *Womens Health*. 2008; 4(2):163 171, 2008.

SITRUK WARE R, BRICAIRE C, DE LIGNIERES B, et al. Oral micronized progesterone. Bioavailability, pharmacokinetics, pharmacological and therapeutic implications a review. *Contraception* 1987 Oct;36(4):373 402.

SITRUK WARE R, BRICAIRE C, DE LIGNIERES B, et al. Oral micronized progesterone. Bioavailability, pharmacokinetics, pharmacological and therapeutic implications a review. *Contraception* 1987 Oct;36(4):373 402.

SITRUK WARE R, DE LIGNIERES B et al. Absorption of percutaneous estradiol in postmenopausal women. *Maturitas* 1980 Oct;2(3):207 11.

SITRUK WARE R, THOMAZ JL. Topical hormonal treatment and urogenital atrophy. *Schweiz Rundsch med prax* 1997 Aug 13;86(33):1245 8.

SLATER CC, SOUTER I, ZHANG O, GUAN C, STANCZYK FZ, MISHALL DR. Pharmacokinetics of testosterone after percutaneous gel or buccal administration. *Fertil Steril*. 2001 Jul;76(1 ):32 7.

SLATER S, OLIVER RT. Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging*. 2000 Dec; 17(6):431 9.

Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effects of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years old. *J*

Clin Endocrinol Metab. 1999 Jun;84(6):1966-72.

SOMEKAWA Y, CHIGUCHI M, ISHIBASHI T, ASO T. Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. Obstet Gynecol 2001 Jan;97(1):109-15.

SPEROFF L. Preventive health care for older women Int J Fertil Menopausal Stud 1996 Mar Apr;41(2):64-8.

STANFORD JL, WEISS NS, VOIGT LF, DALING JR, HABEL LA, ROSSING MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle aged women. JAMA 1995 Jul 12;274(2):137-42.

STEIMBERG KK, et al. A meta analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. JAMA 1991 Apr 17;265(10):1362.

STEINER, Th Steroid hormone metabolism. University institute of Psychiatry, Geneva, Switzerland.

SWERDLOFF RS, WANG C, CUNNINGHAM G, DOBS A, IRANMANESH A, MATSUMOTO AM, SNYDER PJ, WEBERT, LONGSTRETH J, BERMAN N. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Dec;85(12):4500-10.

TAKAHASHI K, MANABE A, et al efficacy and safety of oral estrogen for managing postmenopausal symptoms Maturitas 2000 Feb;15;34(2):169-77.

TAN RS, CULBERSON JW. An integrative review on current evidence of testosterone replacement therapy for the andropause. Maturitas. 2003 May 30;45(1):15-27.

TAN RS, PU SJ. The andropause and memory loss: is there a link between androgen decline and dementia in the aging male? Asian J Androl. 2001 Sep; 3(3):169-74.

TENOVER JL. Testosterone replacement therapy in older adult men. Wesley Woods Center of Emory University, Atlanta, GA 30329, USA. Int J Androl. 1999 Oct;22(5):300-6.

THE WRITING GROUP FOR PEPI TRIAL Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. JAMA 1995 Dec 18;273(3):199-208.

THE WRITING GROUP FOR THE PEPI TRIAL Effects of hormone re-

placement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996 Feb 7;275(5):370-5.

TOURGEMAN DE, SLATER CC, STANCZYK FZ, PAULSON RJ. Endocrine and clinical effects of micronized estradiol administered vaginally or orally. *Fertil Steril* 2001 Jan;75(1):200-2.

TSUGAYA M, HARADA N, TOZAWA K, YAMADA Y, HAYASHI Y, TANAKA S, MARUYAMAK, KOHRI K. Aromatase mRNA levels in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Int J Urol*. 1996 Jul;3(4):292-6.

TZINGOUNIS VA, AKSU MF, GREENBLATT RB. Estriol in the management of the menopause. *JAMA* 1978 Apr 21;239(16):1638-41.

UDOFF L, LANGENBERG P, ADASHI EY. Combined continuous hormone replacement therapy: a critical review. *Obstet Gynecol* 1995 Aug; 86(2): 306-16.

UESUGI T, FUKUI Y, YAMORI Y. Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women: a four week study. *J Am Coll Nutr* 2002 Apr;21(2):97-102.

UPMALIS DH, LOBO R, BRADLEY L, WARREN M, CONE FL, LAMIA CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double blind, randomized, placebo controlled study. *Menopause* 2000 Jul Aug;7(4):236-42. Erratum in: *Menopause* 2000 Nov Dec; 7(6):422. Comment in: *Menopause*. 2000 Jul Aug;7(4):213-4.

Urban RJ, Bodenbun YH, Giikison C, et al. Testosterone administration in elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol*. 1995 Nov;269(5 Pt 1):820-6.

VAGENAKIS AG. Endocrine aspects of menopause. *Clin Rheumatol* 1989 Jun; 8 suppl 2:48-51.

VAN DER VIES J. The pharmacology of oestradiol. *Maturitas* 1982 Dec; 4(4):291-4. DE LIGNIERES B. Oral micronized progesterone. *Clin Ther* 1999 Jan; 21(1): 60; discussion 1-2.

VEHKAVAARA S, HAKALA ALA PIETILA T, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women. *Circulation* 2000 Nov 28; 102(22):2687-93.

VOIGT KD, BARTSCH W. [The role of tissue steroids in benign hyperplasia and prostate cancer] *Urologe A*. 1987 Nov;26(6):349-57. [Article in German]

VON SCHOULTZ B. HRT and Breast cancer risk, what to advise? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997 Feb;71(2):205-8.

WANG C, ALEXANDER G, BERMAN N, SALEHIAN B, DAVIDSON T, MCDONALD V, STEINER B, HULL L, CALLEGARI C, SWERDLOFF RS. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Oct;81(10):3578-83.

Wang C, Swedloff RS, Iranmanesh A, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Aug;85(8):2839-53.

WARREN B S, DEVINE C. Phytoestrogens and the risk of breast cancer. BCERF Cornell University Program, 2001.

WEISSER H, KRIEG M. [Benign prostatic hyperplasia: the outcome of age-induced alteration of androgen-estrogen balance?] *Urologe A*. 1997 Jan;36(1):3-9.

WETZEL W. Micronized progesterone: a new option for women's health care. *Nurse Pract* 1999 May; 24(5):62-6,71,75-6.

WETZEL W. Micronized progesterone: a new option for women's health care—*Nurse Pract* 1999 May; 24(5):62-6,71,75-6.

WILLIS DB, CALLE EE, MIRACLE MCMANUS HL, HEATH CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996 Jul; 7(4):449-57.

WILT TJ, ISHANI A, STARK G, MACDONALD R, LAU J, MULROW O. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA*. 1998 Nov 11;280(18):1604-9.

WONG GY, BRADLOW L, SEPKOVIC D, et al. Dose ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention. *J Cell Biochem Suppl*. 1997;28-29:111-6. MICHNOVICZ JJ. Increased estrogen 2-hydroxylation in obese women using indole-3-carbinol. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998 Mar;22(3):227-9.

WREN BG. The effect of oestrogen on the female cardiovascular system. *Med J Aust* 1992, Aug 3; 157(3):204-8.

WRIGHT JV, SCHLIESMAN B, ROBINSON L. Comparative measurements of serum estriol, estradiol, and estrone in non pregnant, premenopausal women; a preliminary investigation. *Altern Med Rev* 1999 Aug;4(4):266-70.

WRIGHT JV. Comparative measurements of serum estriol, estradiol, and E1 in non-pregnant, premenopausal women; a preliminary investigation. *Altern Med Rev* 1999; 4:266-270.

WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002 Jul;288 vol.3.

YANG TS, TSAN SH, CHANG SP efficacy and safety of estriol replacement therapy for climacteric women. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1995 May;55(5):386-91.

YUAN F, CHEN DZ, LIU K, et al Anti estrogenic activities of indole 3 carb cervical cells: implication for prevention of cervical cancer. *Anticancer Res* May Jun; 19(3A):1673-80.

Zheng P. Regulação neuroativa de esteróides da liberação de neurotransmissores no SNC: ação, mecanismo e possível significado. *Progresso em neurobiologia*. Outubro 2009;89(2):134-152.

Zhou Y, Yang R, Li C, Tao M. Distúrbio do sono, um risco independente associado à rigidez arterial na menopausa. 15 de maio de 2017;7(1):1904.

Ziegler RG, Fuhrman BJ, Moore SC, Matthews CE. Estudos epidemiológicos do metabolismo do estrogênio e câncer de mama. *Esteróides*. 2015;99(Pt A):67-75.

AMOSTRA PARA APROVAÇÃO

*bravocomunica*

AMOSTRA PARA APROVAÇÃO



Rua Bartira, 765 - Perdizes  
CEP: 05009-000 - São Paulo | SP  
Telefone: 55 11 3873-4000  
[www.fapesbooks.com.br](http://www.fapesbooks.com.br)