

## ESTROGÊNIOS (Estrógenos Conjugados)

### Ações terapêuticas

Estrogenoterapia. Antineoplásicos.

### Propriedades

Os estrógenos aumentam a síntese celular de cromatina (DNA), de RNA e de diversas proteínas nos tecidos sensíveis. Diminuem a secreção do hormônio liberador de gonadotrofina no hipotálamo, pelo qual fica reduzida, e de FSH e de LH na hipófise. As proteínas receptoras específicas dos tecidos (receptores estrogênicos) formam complexos com os estrógenos nos tecidos sensíveis aos mesmos. Seu metabolismo é principalmente hepático e sua via de excreção é renal.

### Indicações

Deficiência estrogênica, vaginite atrófica, hipogonadismo feminino, insuficiência ovárica primária, menopausa, hemorragia uterina induzida por desequilíbrio hormonal. Carcinoma da mama metastático em mulheres pós-menopáusicas. Carcinoma de próstata avançado, osteoporose pós-menopáusica.

### Posologia

Estradiol: estrogenoterapia substitutiva (insuficiência ovárica primária): administração por via oral, 1mg a 2mg/dia durante 21 dias; repetir a posologia ciclicamente após 7 dias de descanso. Antineoplásico: carcinoma de mama (inoperável e progressivo): 1mg, três vezes por dia, durante pelo menos três meses; carcinoma de próstata (inoperável e progressivo): 1mg a 2mg 3 vezes por dia. Ampolas de cipionato de estradiol, adultos (terapia de substituição), para o tratamento do hipogonadismo feminino: IM, 1,5mg a 2mg administrados em intervalos mensais; sintomas menopáusicos: IM, 1mg a 5mg cada 2 a 4 semanas. Valerato de estradiol (terapia de substituição): IM, 10mg a 20mg cada 4 semanas; antineoplásico: carcinoma de próstata (inoperável e progressivo): IM, 30mg cada 1 a 2 semanas; ajustar a dose segundo a necessidade. Sistema de administração transdérmica de estradiol (terapia de substituição) (cada sistema transdérmico libera aproximadamente de 0,05 a 0,10mg/dia): 1 sistema duas vezes por semana durante 3 semanas; a dose deve ser repetida em forma cíclica após uma semana de descanso. O tratamento é iniciado com 0,05mg e a dose é ajustada segundo a necessidade para controlar os sintomas. Etinilestradiol: administrado por via oral. Tratamento das manifestações associadas à menopausa: 0,01 a 0,05mg diários, em ciclos de três semanas com uma semana de descanso, durante 3 a 6 meses; depois é novamente avaliado o estado da paciente. Hipogonadismo feminino: 0,05mg, uma a três vezes por dia, durante as primeiras duas semanas do ciclo menstrual teórico. Câncer de próstata inoperável progressivo: 0,15 a 2,0mg diários como paliativo. Câncer de mama inoperável progressivo em mulheres pós-menopáusicas: 1,0mg diários como paliativo. Estrogênios conjugados: administram-se em forma tópica, oral ou injetável (IM ou IV). Tratamento das manifestações associadas à menopausa: 1,25mg diários que podem ser administrados em qualquer momento se a paciente não menstruar em dois meses; se a paciente menstruar, administrar no dia 5 de sangramento; deve-se tentar a suspensão depois de 3 a 6 meses. Hipogonadismo feminino: 2,5 a 7,5mg diários durante 20 dias, seguidos de 10 dias de descanso. Osteoporose: 0,625mg diários,

em ciclos de 3 semanas com fármaco e uma de descanso. Tratamento paliativo do carcinoma de próstata andrógeno-dependente avançado: 1,25 a 2,5mg três vezes por dia. Tratamento paliativo de carcinoma de mama metastático: 10mg, três vezes por dia durante um mínimo de 3 meses. Dietilestilbestrol: tratamento paliativo de carcinoma de próstata progressivo inoperável: começar com 1 a 15mg diários, via oral, que podem ser posteriormente reduzidos a uma dose média de 1mg por dia. O sal fosfato de dietilestilbestrol administra-se diariamente por via oral, em doses de 50 a 150mg diários ou mais, se o paciente tolerar. O sal difosfato de dietilestilbestrol administra-se por via IV, em doses de 0,5 a 2,0g, por meio dia; quando se observar melhora, o tratamento pode ser continuado com difosfato de dietilestilbestrol por via oral. Tratamento paliativo do carcinoma de mama metastático: 15mg de dietilestilbestrol diários. No tratamento da atrofia vaginal devida à deficiência estrogênica, deve-se realizar uma aplicação tópica, por dia, de creme a 0,1%, durante algumas semanas, até que melhorem os sintomas. Depois, pode-se reduzir gradualmente a dose para 2 aplicações por semana. Via oral: administrar 4 a 8mg/dia durante algumas semanas até regredirem os sintomas. Depois pode-se reduzir gradualmente a dose para 1-2mg/dia. No tratamento pré e pós-operatório em mulheres na pós-menopausa submetidas a cirurgia vaginal. Via tópica: 1 aplicação diária de creme a 0,1% durante 2 semanas anteriores à cirurgia e 2 aplicações semanais nas duas semanas posteriores à intervenção; via oral: 4 a 8mg/dia durante as 2 semanas anteriores à cirurgia e 1 a 2mg/dia nas 2 semanas posteriores à intervenção. Tratamento da menopausa. Via oral: 4 a 8mg/dia durante as primeiras semanas até a redução dos sintomas. Depois, reduzir a dose gradualmente até a menor dose compatível com o efeito terapêutico. Auxiliar diagnóstico em caso de estiramento muscular atrofico duvidoso: 2 a 4mg/dia via oral ou 1 aplicação de creme a 0,1% em dias alternados, durante a semana anterior à tomada de amostra.

### **Reações adversas**

Em homens, a dose elevada de estrogênios tem sido associada com risco aumentado de aparição de infarto do miocárdio, embolia pulmonar e tromboflebite. Pode ocorrer hipercalcemia severa em pacientes com câncer de mama ou metástases ósseas tratadas com estrógenos. Edema (por retenção hidrossalina). Incidência menos freqüente ou rara: cefaléias, perda repentina de coordenação, sensação de falta de ar, anorexia, náuseas, alterações do ciclo menstrual: hemorragia prolongada ou amenorréia.

### **Precauções**

Via oral com ou imediatamente após as refeições para reduzir as náuseas. Interromper o tratamento imediatamente se houver suspeita de gravidez e consultar um médico. O risco de câncer de endométrio em mulheres pré-menopáusicas aumenta com o uso prolongado. Recomenda-se não se utilizarem estrogênios durante a gravidez, pois existem antecedentes de malformações congênitas. São excretados no leite materno, tendem a inibir a lactação e a diminuir a qualidade do leite (recomenda-se não administrar em mães em lactação). Devido aos efeitos sobre o fechamento epifisário os estrogênios devem ser utilizados com precaução em crianças que ainda não completaram o crescimento dos ossos; podem predispor a hemorragias gengivais.

### **Interações**

Administrados juntamente com glicocorticóides, podem alterar o metabolismo dos mesmos por aumentar sua meia-vida de eliminação, e com isso seus efeitos terapêuticos e tóxicos. Os

estrógenos podem produzir amenorréia e interferir nos efeitos de bromocriptina. Os efeitos antiinflamatórios da cortisona endógena podem ser potenciados se forem associados com ACTH. Administrados com medicamentos hepatotóxicos, aumentam o risco de hepatotoxicidade. Se utilizados simultaneamente com somatropina, acelera-se a maturação da epífise. Podem interferir no efeito terapêutico do tamoxifeno.

### **Contra-indicações**

Câncer de mama (exceto em pacientes tratados por doença metastática), hemorragia vaginal anormal ou não diagnosticada. A relação risco-benefício deve ser avaliada em presença de asma brônquica, insuficiência cardíaca, epilepsia, cefaléia, insuficiência renal, tromboflebite em homens, antecedentes de icterícia colestática, antecedentes de hipertensão, hipercalcemia associada com doença metastática de mama, miomas uterinos e porfiria hepática.

### Referência Bibliográfica

P.R. Vade-mécum 2004/2005