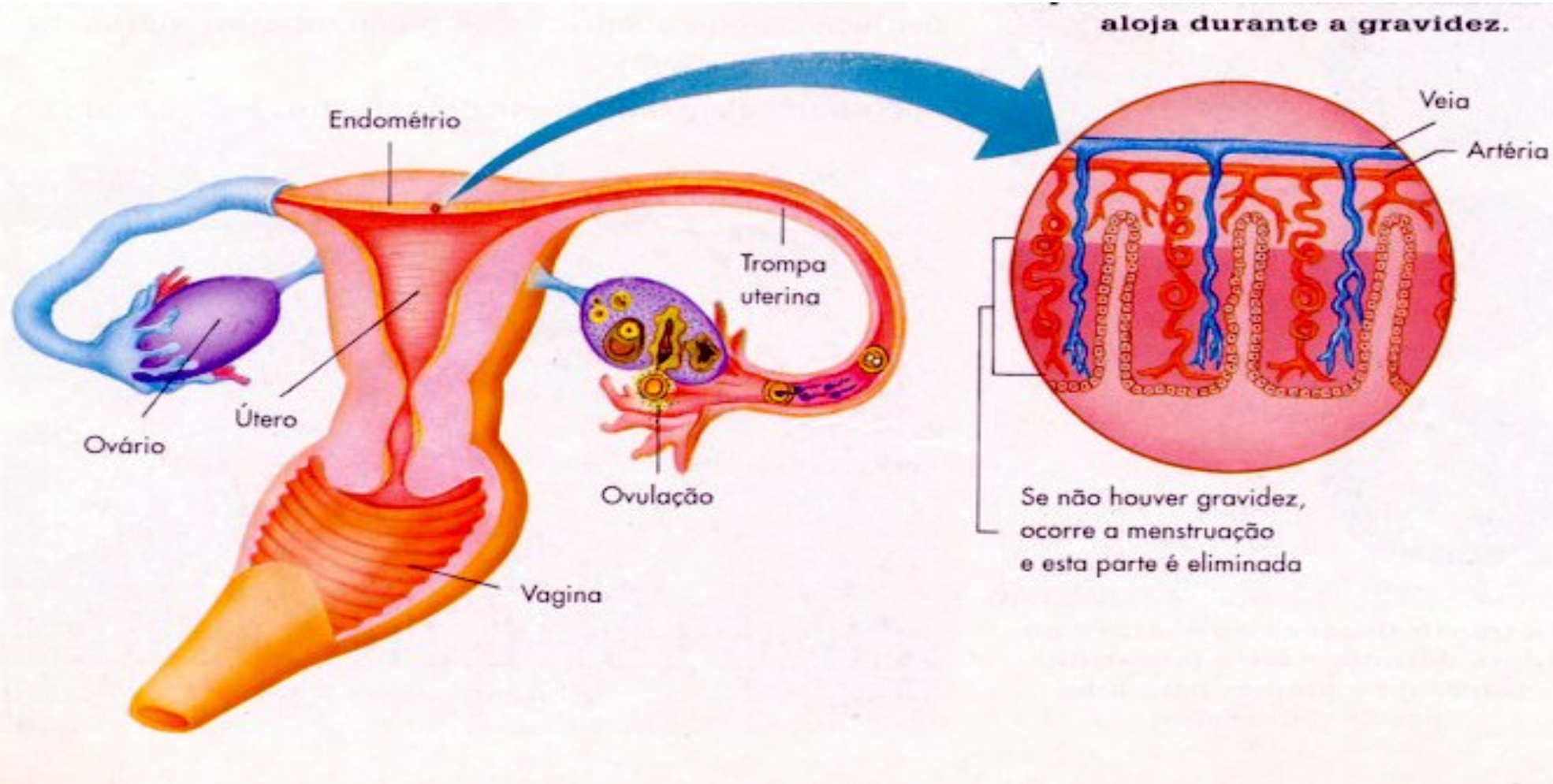


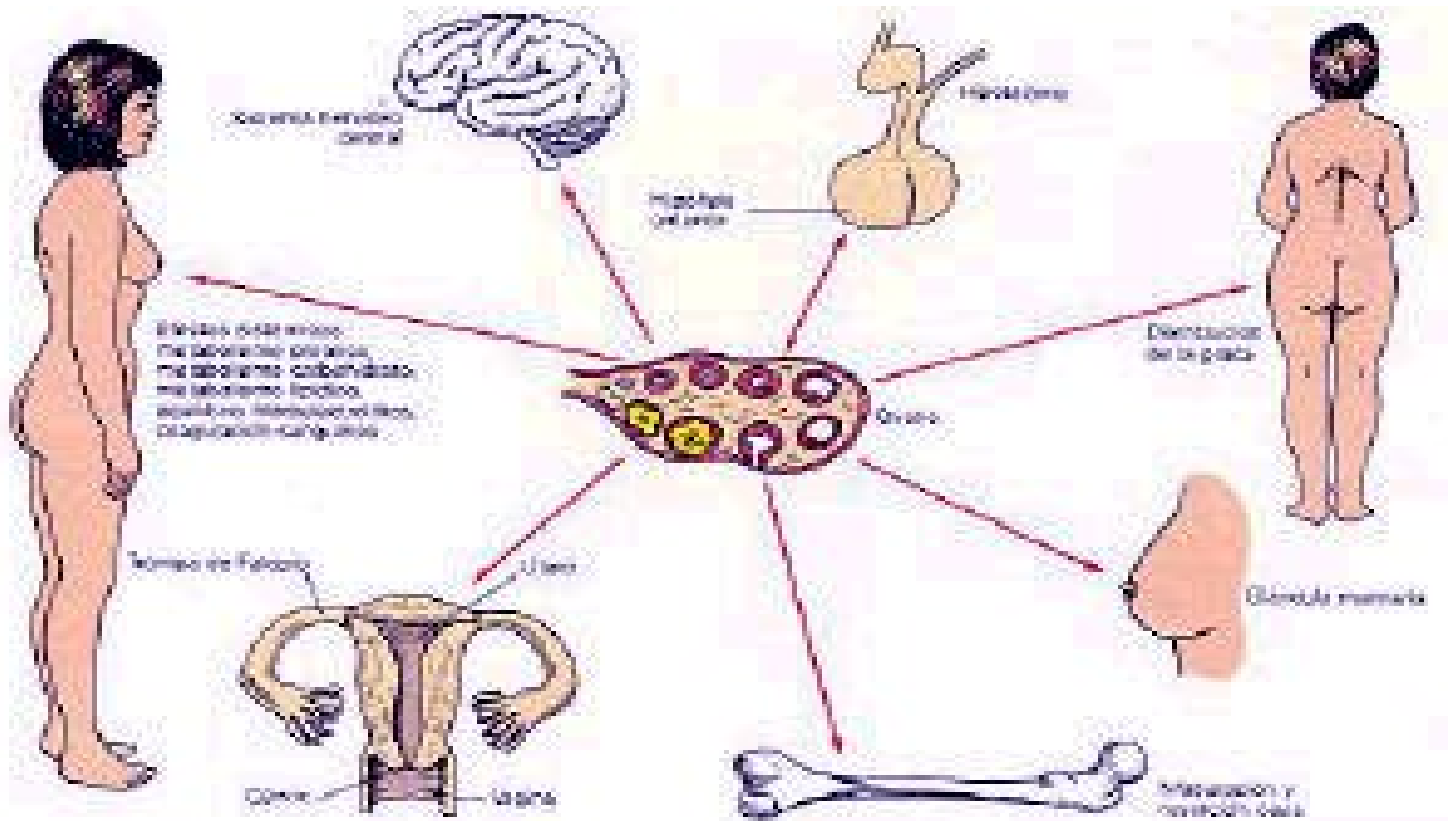
HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS

OVÁRIO



- infância → repouso
- puberdade → início do período de função cíclica (30 - 40 anos), correspondente ao ciclo menstrual
- velhice → não responde aos estímulos das gonadotropinas (cessação do sangramento cíclico/menopausa)





HIPOTÁLAMO

GnRH

HIPÓFISE

LH

FSH

OVÁRIOS

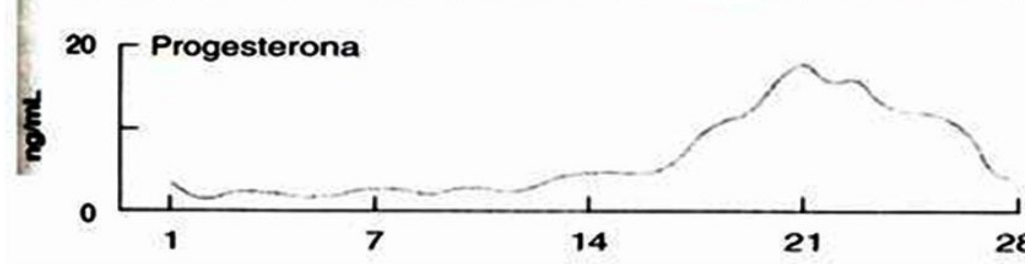
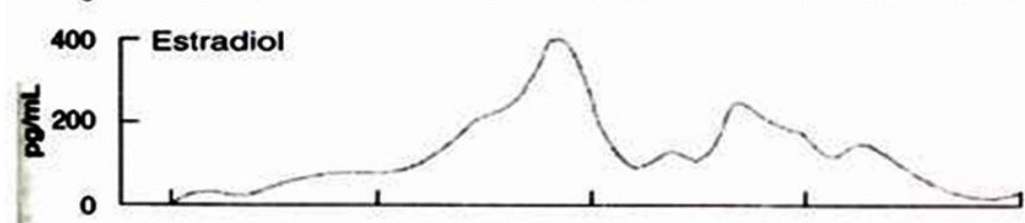
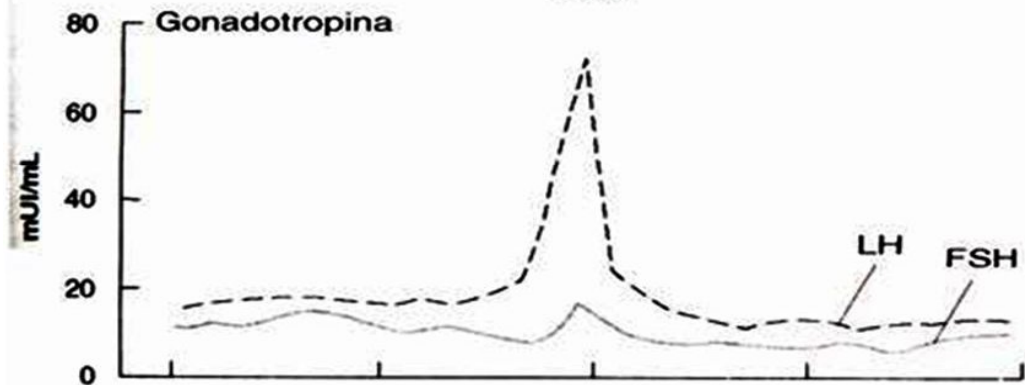
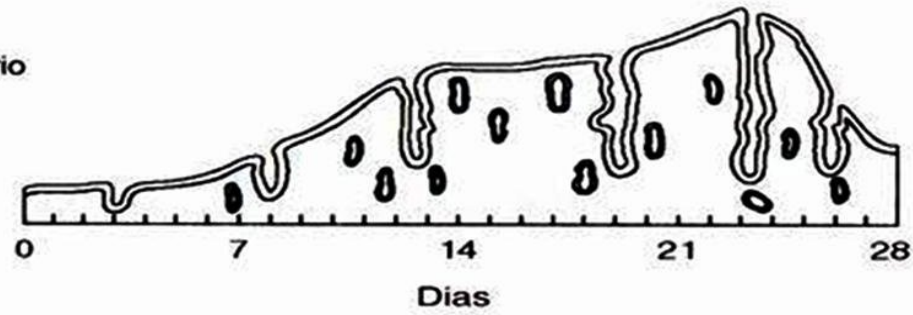
ESTRÓGENO
PROGESTERONA

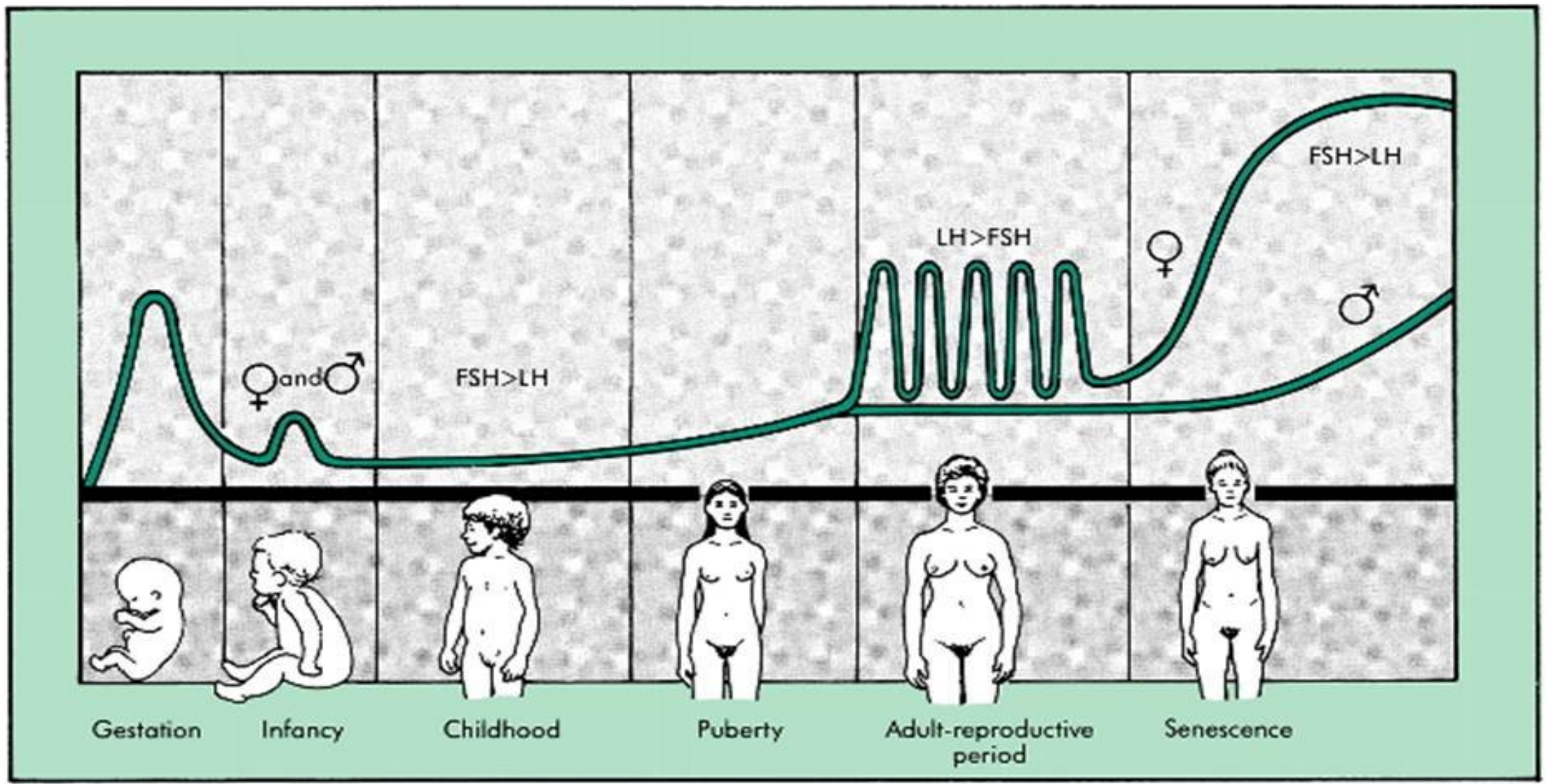
- mamas
- tec. Adiposo
- crescimento
- funções ovarianas

Desenvolvimento folicular



Endométrio





Copyright © 2004, Elsevier, Inc. All rights reserved.

Contraceptivos

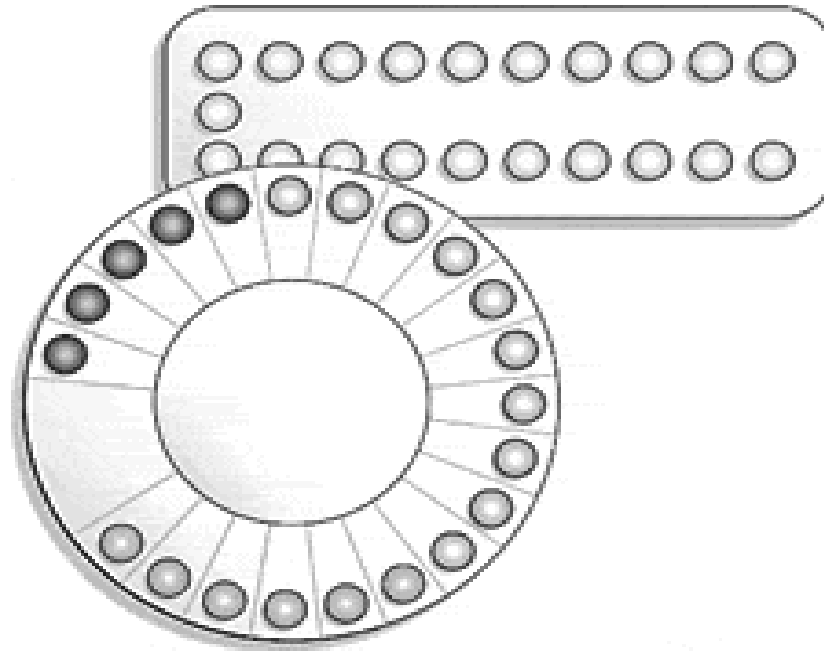


1 - Segurança dos Métodos Contraceptivos

Método	Eficácia teórica (%)	Eficácia prática (%)
Pílula	99,6	96
D.I.U.	98	95
Camisinha	97	90
Diafragma	97	83
Tabelinha	87	79
Ducha vaginal	?	?
Sem método	10	10

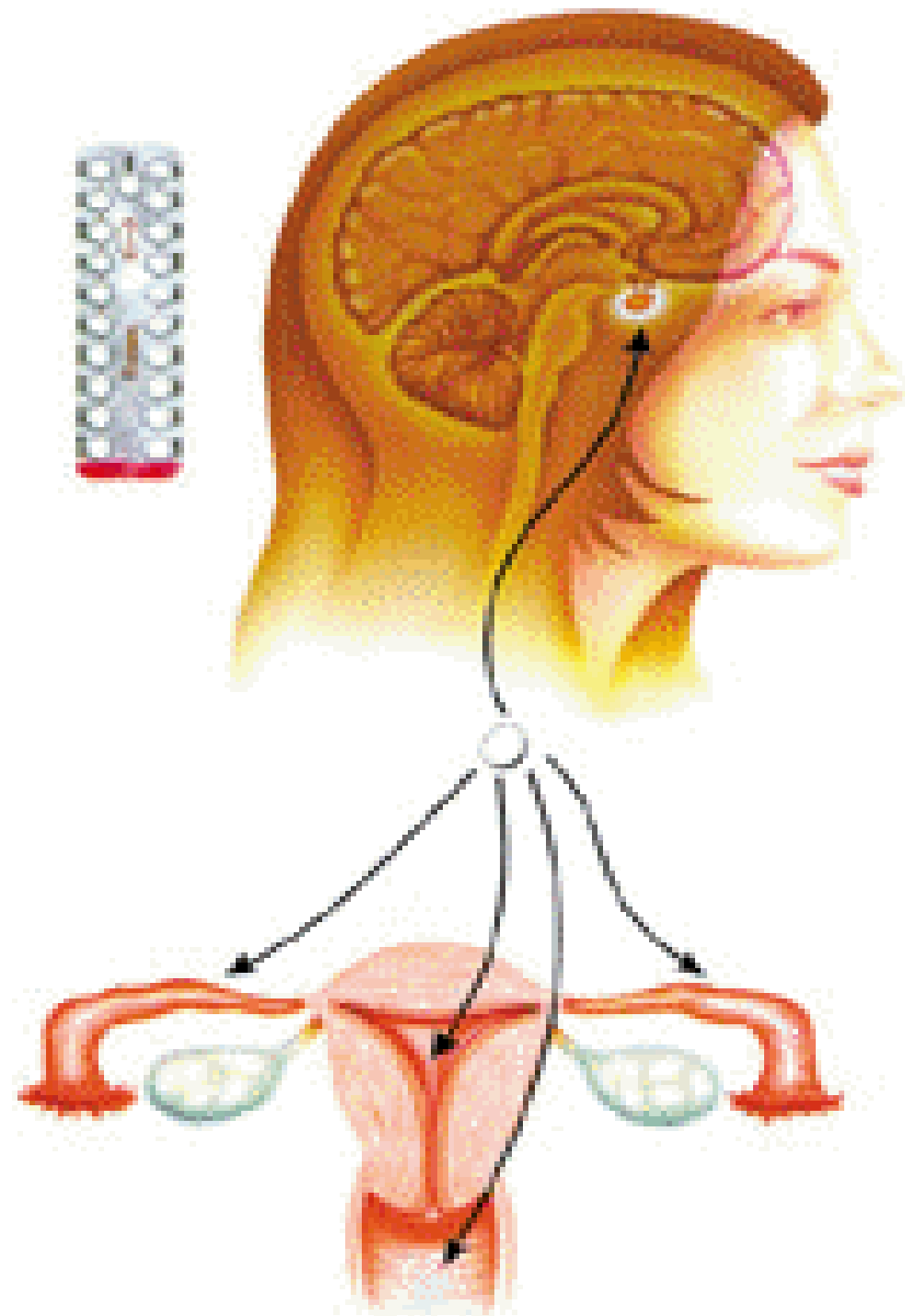
Contraceptivos orais

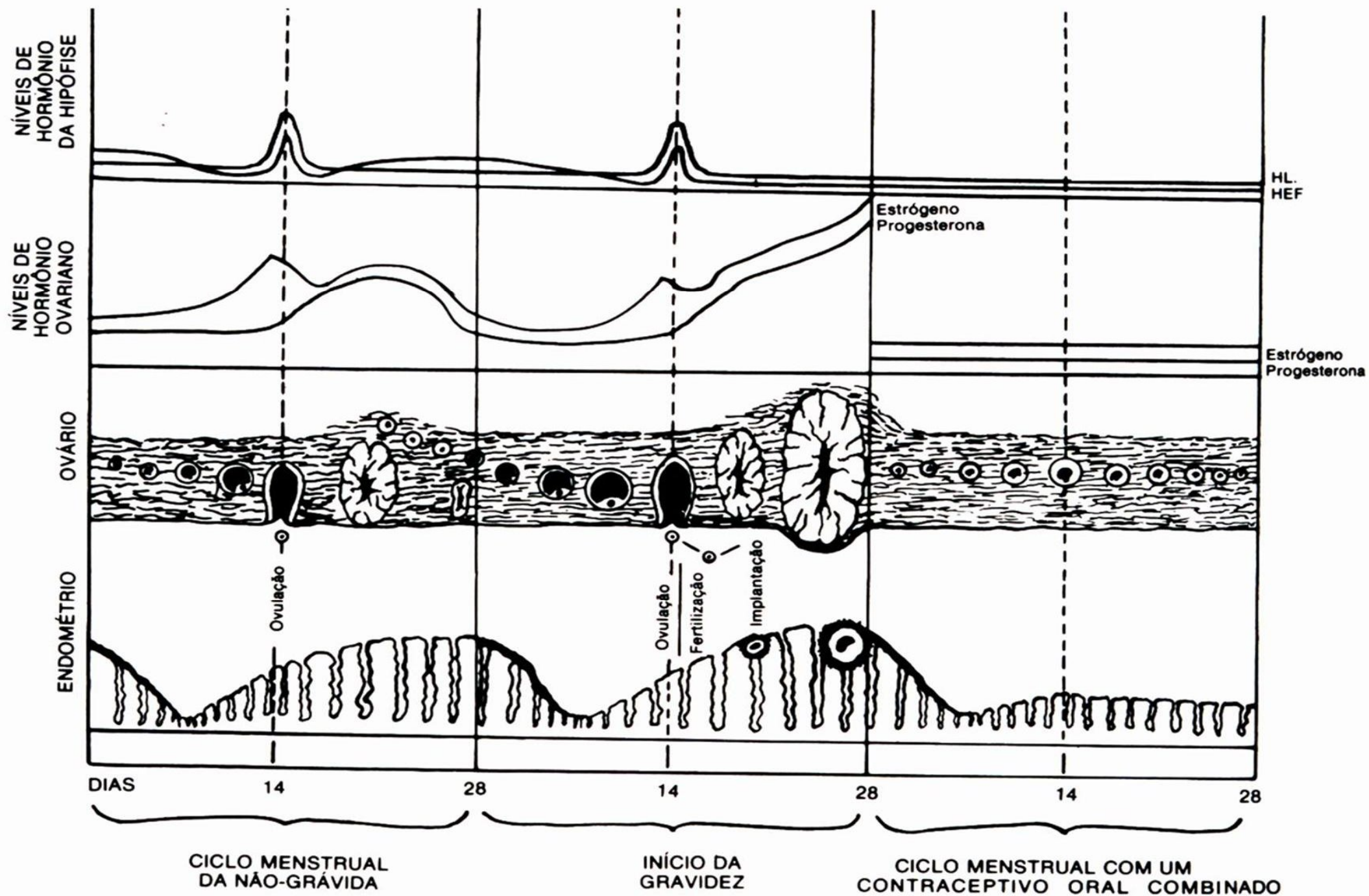
• **Conceitos:** São formulações farmacêuticas contendo estrógeno e progesterona em combinação ou apenas progesterona, capazes de bloquear a ovulação (inibindo a liberação de FSH e LH).



• Mecanismo de ação:

O bloqueio da ovulação é realizado na hipófise pela inibição da liberação de FSH pelo componente estrogênico e pela inibição de LH pelo componente contendo progesterona no contraceptivo oral. Esse também age no endométrio (camada interna do útero) através de seu componente progesterona que promove atrofia das glândulas endometriais sem receptividade a implantação do óvulo fecundado (blastocisto). Além disso, o componente de progesterona torna o muco cervical espesso, impossibilitando a ascensão dos espermatozóides.





CICLO MENSTRUAL DA NÃO-GRÁVIDA

INÍCIO DA GRAVIDEZ

CICLO MENSTRUAL COM UM CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO

ESTRÓGENOS

* **SUBSTÂNCIAS COM ATIVIDADE SEMELHANTES:**

- fontes animais
- derivados fenólicos
- componentes marítimos
- vegetais (flavonóides): soja
- compostos utilizados na produção de plásticos (bifenóis, alquilfenóis e ftalatofenóis)

* **NATURAIS**

- estradiol
- estrona
- estriol



* SINTÉTICOS

- derivados de estrógenos naturais

estradiol → etinilestradiol → administração oral

* FARMACOCINÉTICA

- Transportador → SHBG e albumina

- Biotransformação → estrona e estriol

- Excreção → bile, leite materno, filtração glomerular
(conjugados ao ácido glicurônico)

• EFEITOS FISIOLÓGICOS

- Mecanismo de ação:

** Receptores intracelulares

** Receptores de membrana

- Amadurecimento feminino:

** Amadurecimento sexual a crescimento natural da mulher

** Desenvolvimento vagina, uterino, trompas e características
sexuais secundárias

** Desenvolvimento de pigmentação na pele (mamilos, aureolas e
regiões genitais)

- Efeitos endometriais:

- ** ↑ desenvolvimento da musculatura
- ** Desenvolvimento do revestimento endometrial
- ** Em excesso: hiperplasia endometrial, sangramento anormal

• EFEITOS SOBRE O METABOLISMO E SISTEMA CARDIOVASCULAR

- ** Responsável pela estrutura e manutenção da pele e vasos
- ** ↓ taxa de reabsorção óssea (↑ apoptose de osteoclastos)
- ** ↑ produção de leptina
- ** ↑ expressão de CBG (transcortina), TBG, SHBG, transferrina, angiotensinogênio
- ** ↑ HDL, = LDL, ↓ colesterol, ↑ triglicerídio

• USO CLÍNICO

- hipogonadismo primário:

** ↓ desenvolvimento do ovário

** menopausa prematura e castração

** terapia hormonal

- em combinação com progesterona (contraceptivo)

• EFEITOS SOBRE A COAGULAÇÃO

** ↑ atividade da coagulação

** ↑ fatores II, VII, IX e X

** ↓ antitrombina III

** ↑ plasminogênio e ↑ adesão plaquetária

• EFEITOS ADVERSOS

- sangramento uterino pós-menopausa
- náuseas, hipersensibilidade das mamas
- hiperpigmentação
- enxaquecas, colestase, distúrbio da vesícula biliar e hipertensão
- possível desenvolvimento de carcinoma

• CONTRA-INDICAÇÃO

- não indicado para pacientes com histórico de neoplasias estrógeno-dependentes, pacientes com sangramento genital, hepatopatias, distúrbios trombóticos ou fumantes

• **PROGESTERONA**

- naturais

** é precursora dos hormônios estrogênicos, androgênicos e esteróides adrenocorticais.

** é produzida pelo ovário, testículos, placenta

EX.: hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona e diidroprogesterona.

- sintética

** todos compostos sintetizados são alterações da estrutura molecular original (todos diferem da progesterona)

EX.: noretisterona, norgestrel, etinodiol, desogestrel e gestodeno.

- **EFEITOS SOBRE O METABOLISMO**

- ** Auxilia no uso da gordura como energia
- ** Facilita a ação dos hormônios da tireóide
- ** Normaliza os níveis de açúcar no sangue
- ** Estimula a construção óssea via osteoblastos

- **EFEITOS SOBRE A HEMOSTASIA**

- ** Restaura o tônus vascular normal
- ** Normaliza a coagulação sanguínea

• **OUTROS EFEITOS**

- ** Protege contra o seio fibrocístico
- ** Ajuda a prevenir o câncer da mama
- ** Restaura a libido
- ** Evita o câncer endométrico
- ** Necessária para a sobrevivência do embrião
- ** Precursora dos corticóides

• **USO CLÍNICO**

*** Sintomas típicos do climatério e da menopausa:**

- Ondas de calor
- Queda de cabelo
- Perda de memória
- Perda da libido
- Osteoporose
- Problemas da pele
- Dores de cabeça
- TPM (tensão pré-menstrual)
- Aumento de peso

*** Outras indicações**

- Câncer feminino
- ovários policísticos
- Mialgias
- Seios fibrocísticos
- Artrite reumatóide

- **EFEITOS ADVERSOS**

- Em altas doses, a progesterona pode estimular os receptores de estrógeno e, portanto, causar os mesmos efeitos;

- sonolência

- edema

• **Formulações combinadas**

Estrogênio: 20 a 50 mcg

Progestonênio: 75 mcg a 2 mg

Formulações monofásicas:

21 comprimidos contendo PA e 7 comprimidos “placebo”

Contraceptivos Orais Monofásicos

- ANFERTIL
 - etinilestradiol → 0,050mg
 - norgestrel → 0,500mg
- CICLO 21
 - etinilestradiol → 0,030mg
 - noretisterona → 0,150mg
- CICLOVULON
 - etinilestradiol → 0,050mg
 - noretisterona → 0,250mg
- EVANOR
 - etinilestradiol → 0,050mg
 - levonorgestrel → 0,250mg
- GYNERA
 - etinilestradiol → 0,030mg
 - gestodeno → 0,075mg
- MERCILON
 - etinilestradiol → 0,020mg
 - desogestrel → 0,150mg
- MICRODIOL
 - etinilestradiol → 0,030mg
 - desogestrel → 0,150mg

Anticoncepcionais Orais Bifásicos

- ANACYCLIN
 - etinilestradiol → 0,050mg
 - linestrenol → 1mg
 - 22 comprimidos vermelhos
 - 6 comprimidos com placebo
- BIOFIM
 - mestranol → 0,080mg
 - noretisterona → 2mg
 - 14 comp. Brancos mestranol
 - 7 comp. Vermelhos noretisterona
 - 7 comp. Amarelos placebo
- MEGESTRAM
 - mestranol → 0, 1mg
 - noretisterona → 0,5mg
 - 21 comp. Brancos
 - 7 comp. Amarelos cloridrato de piridoxina
- GRACIAL
 - etinilestradiol
 - desogestrel
 - 7 comp. Azuis etinilestradiol
 - 15 comp. Brancos desogestrel

Formulações trifásicas:

EX: Logynon[®], Triquilar[®] e Trinordiol[®]

6 dias = etinilestradiol 30 mcg

levonorgestrel 50 mcg

5 dias = etinilestradiol 40 mcg

levonorgestrel 75 mcg

10 dias = etinilestradiol 30 mcg

levonorgestrel 125 mcg

Vantagens:

- A mulher toma diariamente e não precisa utilizar métodos na hora da relação sexual.
- Quando suspenso o uso da pílula, os ovários voltam à função normalmente.
- Regula o ciclo menstrual diminui o fluxo menstrual e alivia as cólicas.

Desvantagens:

- Exige disciplina, pois deve ser tomada diariamente, sempre no mesmo horário. Se a mulher esquecer de tomar o comprimido poderá engravidar.
- Contra indicado para mulheres com mais de 35 anos e fumantes.
- Não previne contra as DST/AIDS.

• Interações medicamentosas

Drogas que aumentam o metabolismo: rifampicina, fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina

Admite-se que o uso de ampicilina, doxaciclina, tetraciclinas, metronidazol e quinolonas podem ser prejudiciais à eficácia.

• Efeitos adversos (Colaterais)

Com o início dos contraceptivos orais de baixas doses trouxeram diminuição na incidência das complicações, mas mesmo assim ainda não foram eliminados os riscos.

1. hipertensão arterial

2. trombozes venosas

3. aumento da glicemia

4. náuseas e vômitos

5. Estudos constataram que o uso de contraceptivos orais ocasionou diminuição do leite materno, mas essa redução não foi responsável por aumento de doenças nos lactentes.

- 7. neoplasia de colo do útero: aumenta a frequência das displasias e carcinoma intra-epitelial do colo de uterino.**
- 8. neoplasia de mama : tem relação aumentada no risco para o aparecimento de carcinoma mamário na pré-menopausa em mulheres que faziam uso prolongado de contraceptivo oral na idade jovem.**
- 9. infecção por Clamidia trachomatis tem maior incidência nas usuárias.**

• **Contra-indicações absolutas**

- 1. insuficiência hepática**
- 2. hipertensão arterial**
- 3. diabetes**
- 4. glaucoma**
- 5. câncer de mama**
- 6. sangramentos vaginais sem diagnóstico**
- 7. gravidez**
- 8. tabagismo associado a idade acima de 35 anos**
- 9. antecedentes de trombose, doença vascular cerebral**

• **Contra-indicações relativas**

- 1. epilepsia**
- 2. doença da vesícula biliar**
- 3. enxaqueca**
- 4. tabagismo associado a idade abaixo de 35 anos**



ANDRÓGENOS

Diferenciação sexual

Até 7^a-8^a semanas de vida:
Sexo gonádico indiferenciado

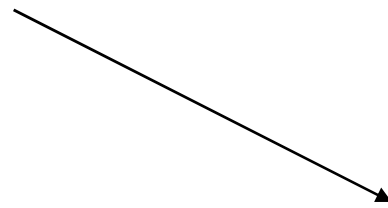
sexo cromossômico



sexo gonádico

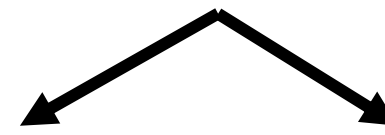


sexo fenotípico



XY

8^a semana



XX



Gene SRY/TDF



Diferenciação das
gônadas no macho



SRY: região determinante do sexo no cromossomo Y

TDF: fator determinante testicular

XY



Gene SRY

TDF

Diferenciação das gônadas do macho = testículos

8^a → 9^a sem.

Cél. de Sertoli fetais

AMH

(Hormônio Anti-Mülleriano)

Involução do Ducto de Müller

Cél. de Leydig fetais

Testosterona

DHT

Evolução do Ducto de Wolff: órgãos sexuais internos

Virilização da crista urogenital e da genitália externa

XX



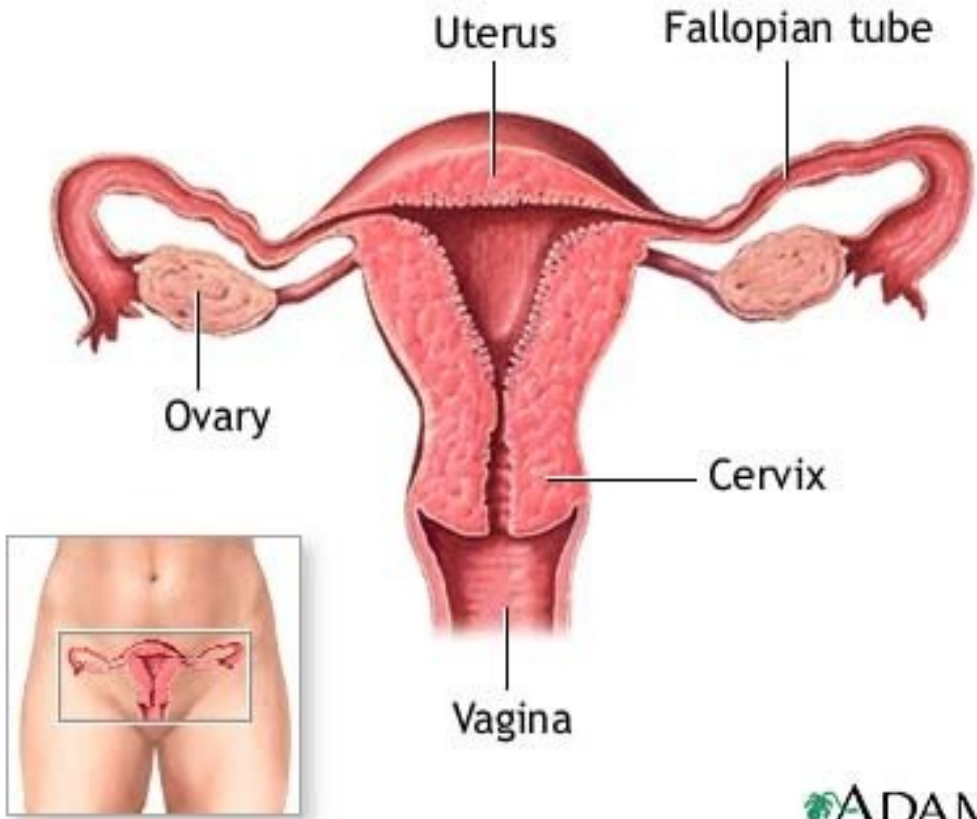
Gônadas permanecem indiferenciadas

11^a-12^a semanas:

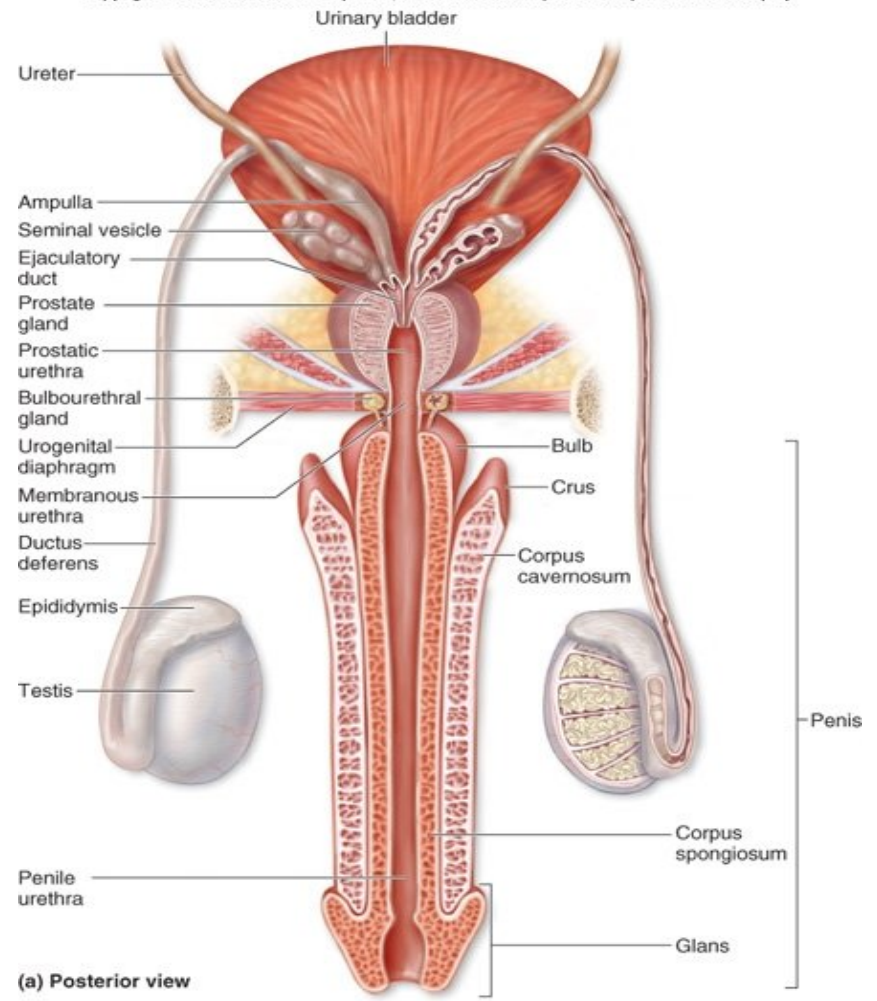
(ausência de fatores genéticos masculinizantes)

- Diferenciação em ovários
- Evolução do Ducto de Müller (involui Wolff)
- Desenvolvimento das genitálias internas e externas

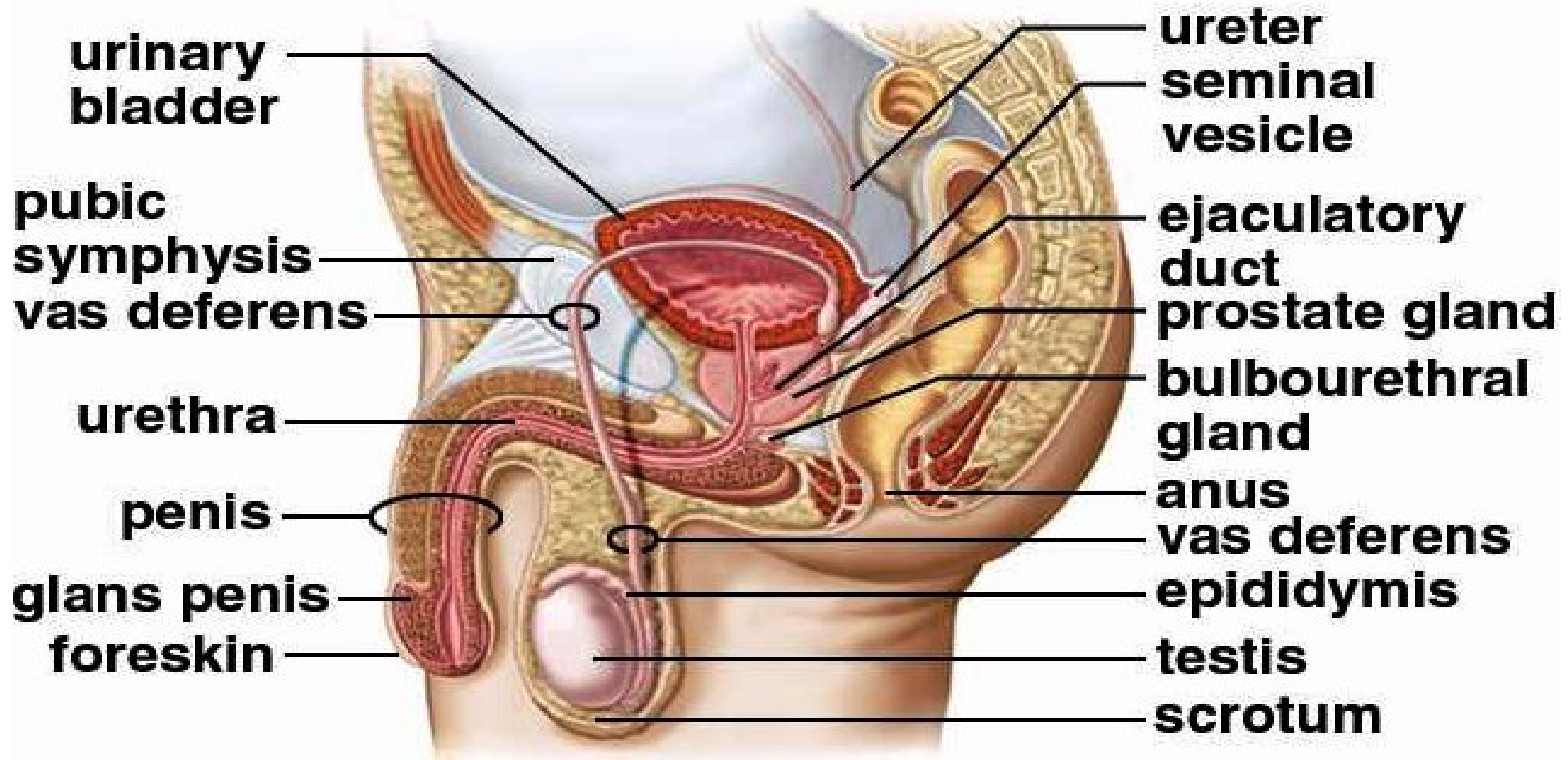
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



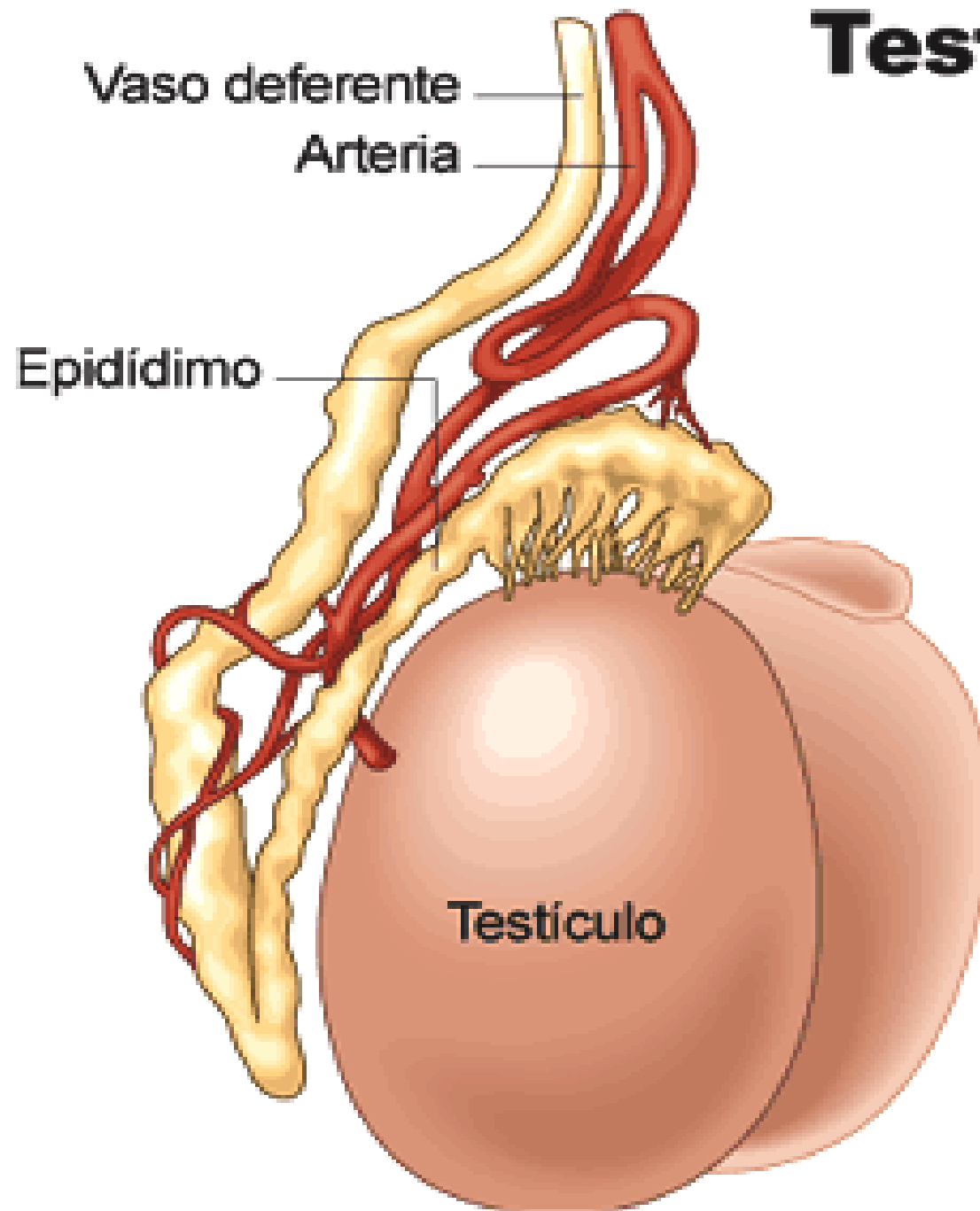
ADAM.

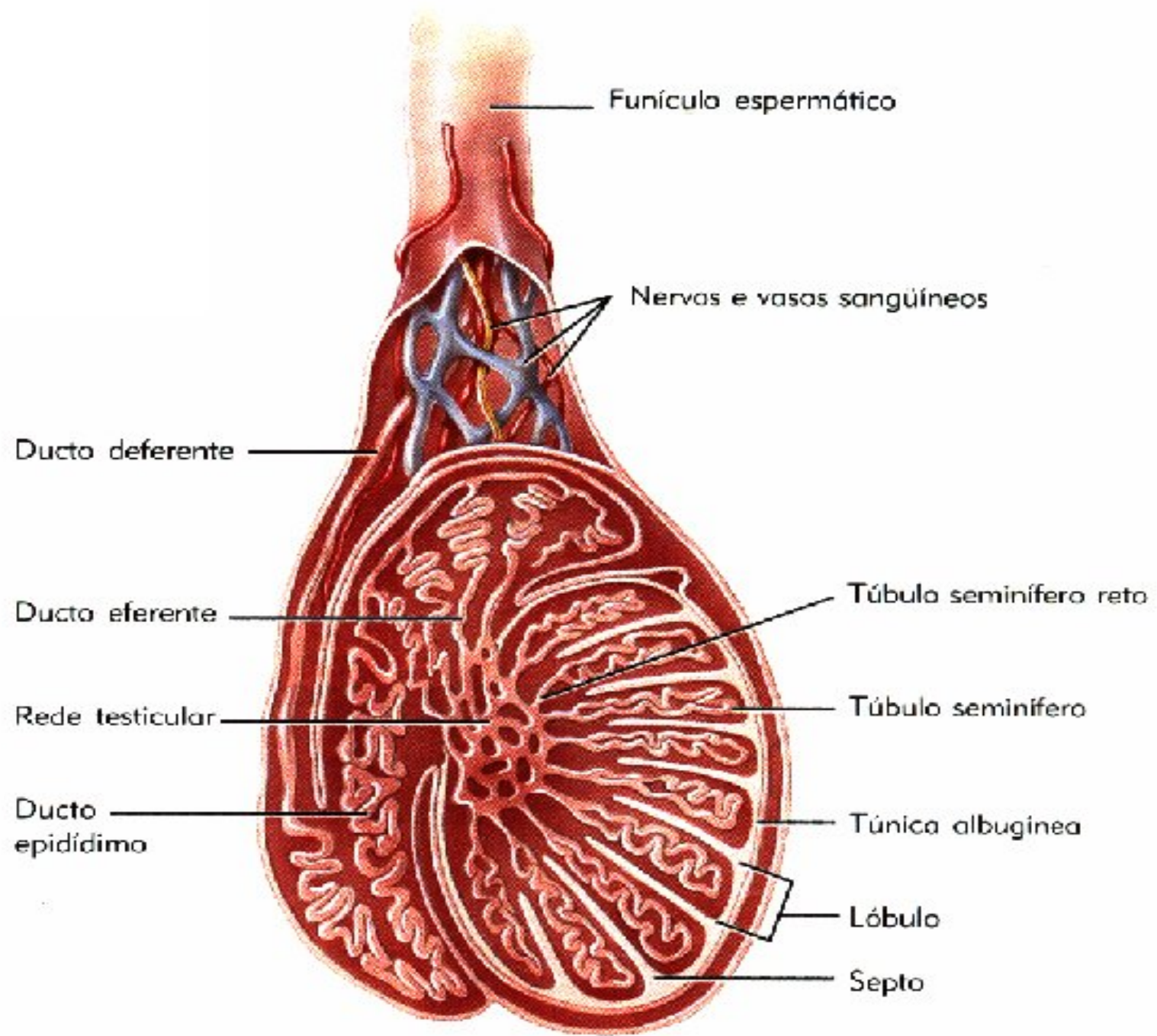


The Male Reproductive System

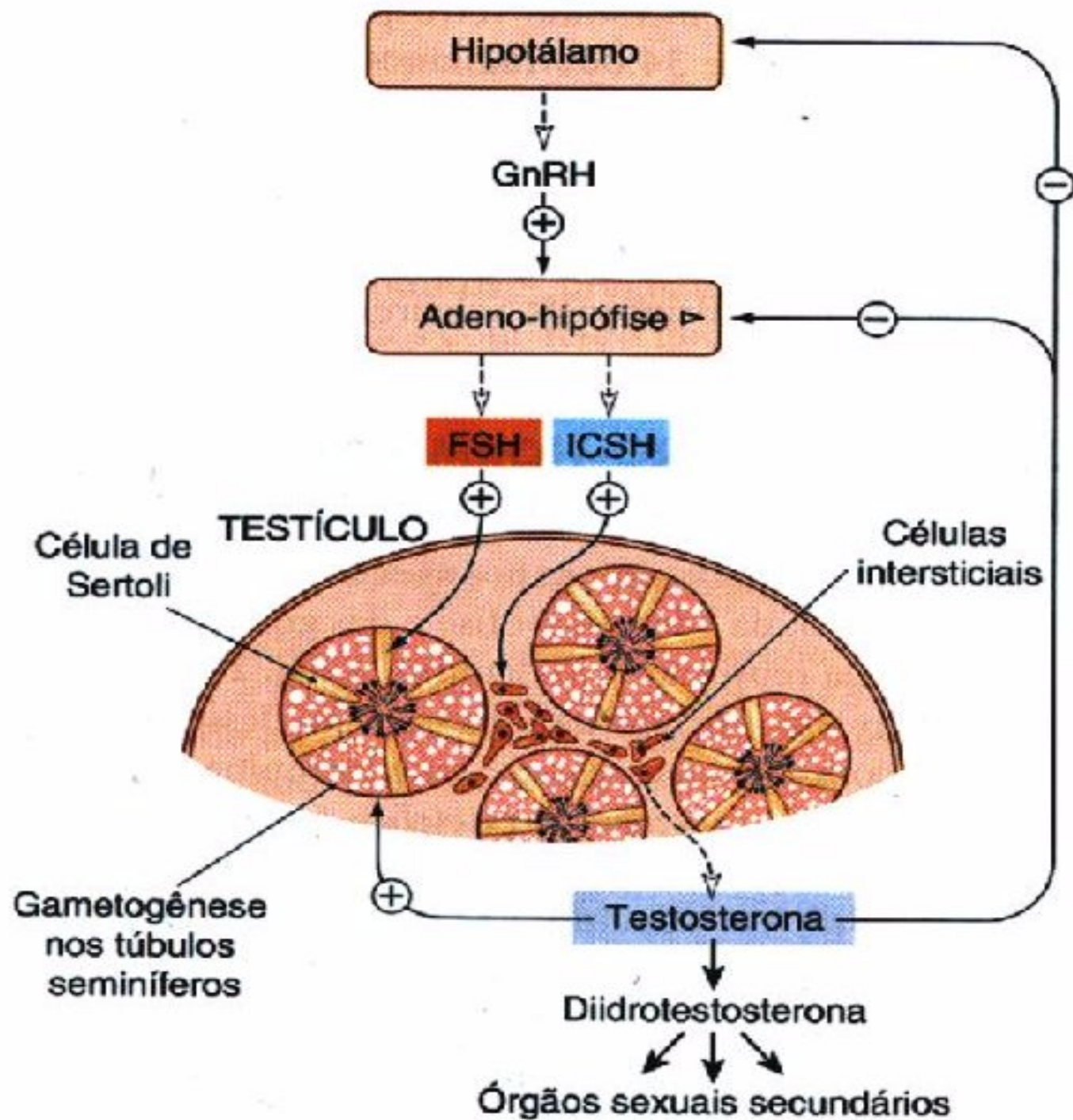


Testículos

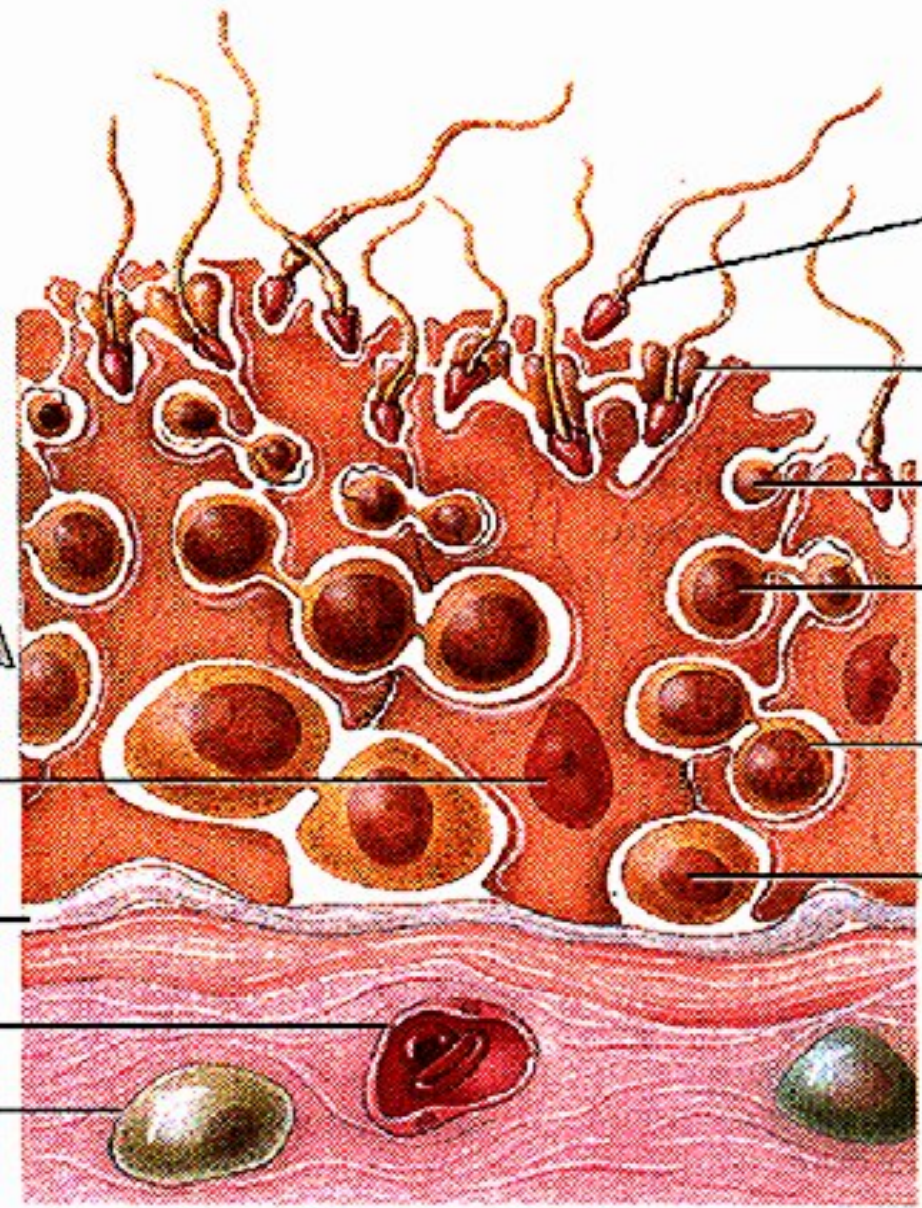
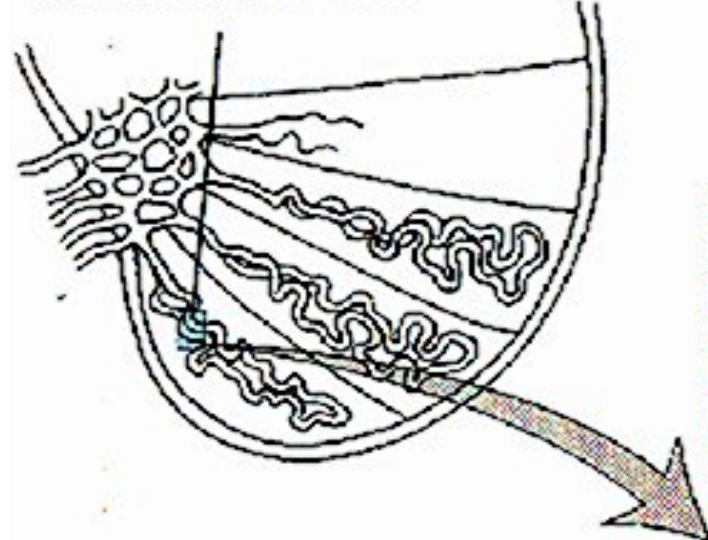




(a) Secção sagital de um testículo mostrando a organização dos túbulos seminíferos



Plano transversal através dos túbulos seminíferos



Núcleos das células de sustentação (de Sertoli)

Membrana basal

Capilar sanguíneo

Endocrinócito intersticial (célula de Leydig)

Célula espermática ou espermatozóide (n)

Espermátide (n)

Espermátide jovem (n)

Espermatócito secundário (n)

Espermatócito primário ($2n$)

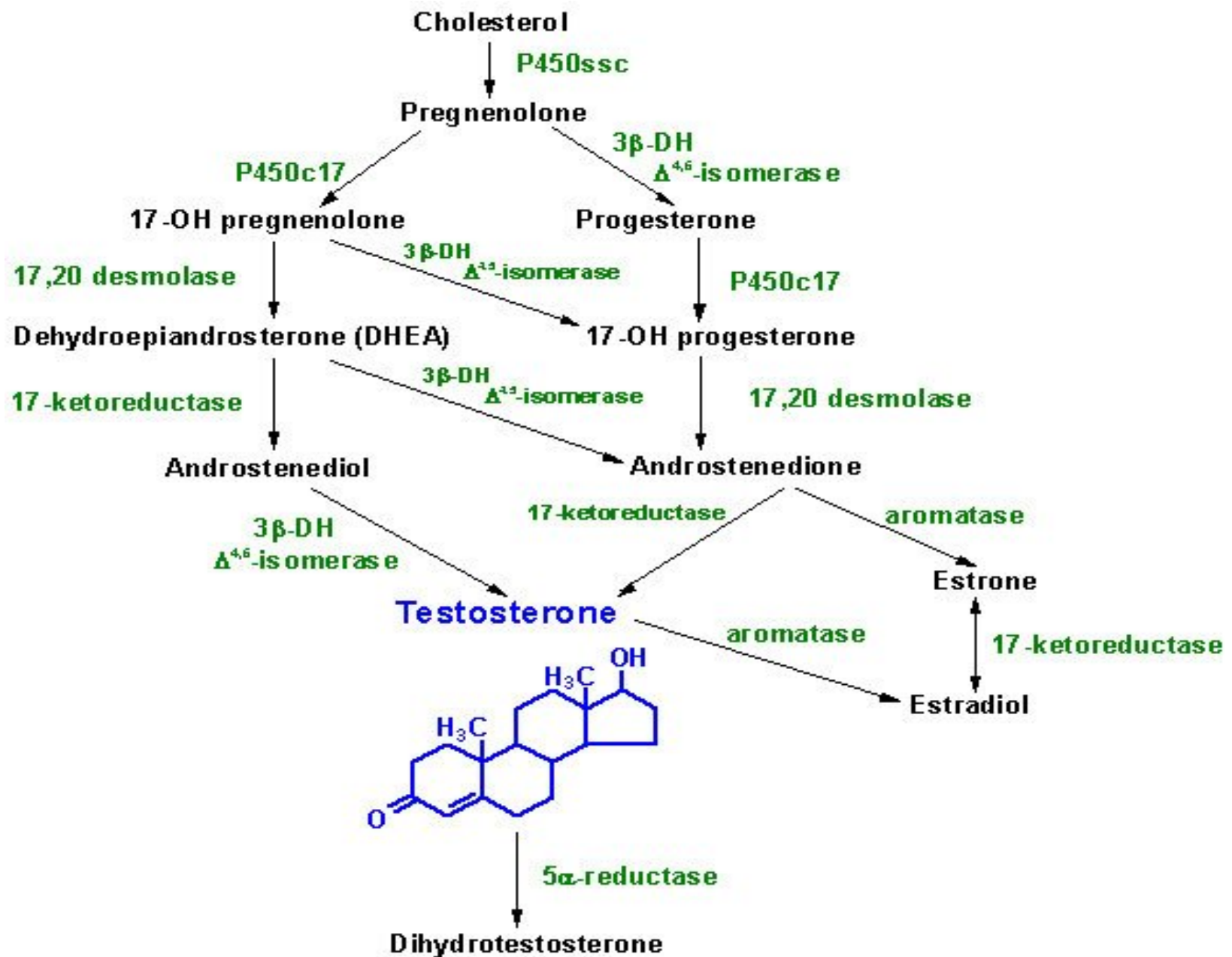
Espermatogônia ($2n$) (célula-tronco)

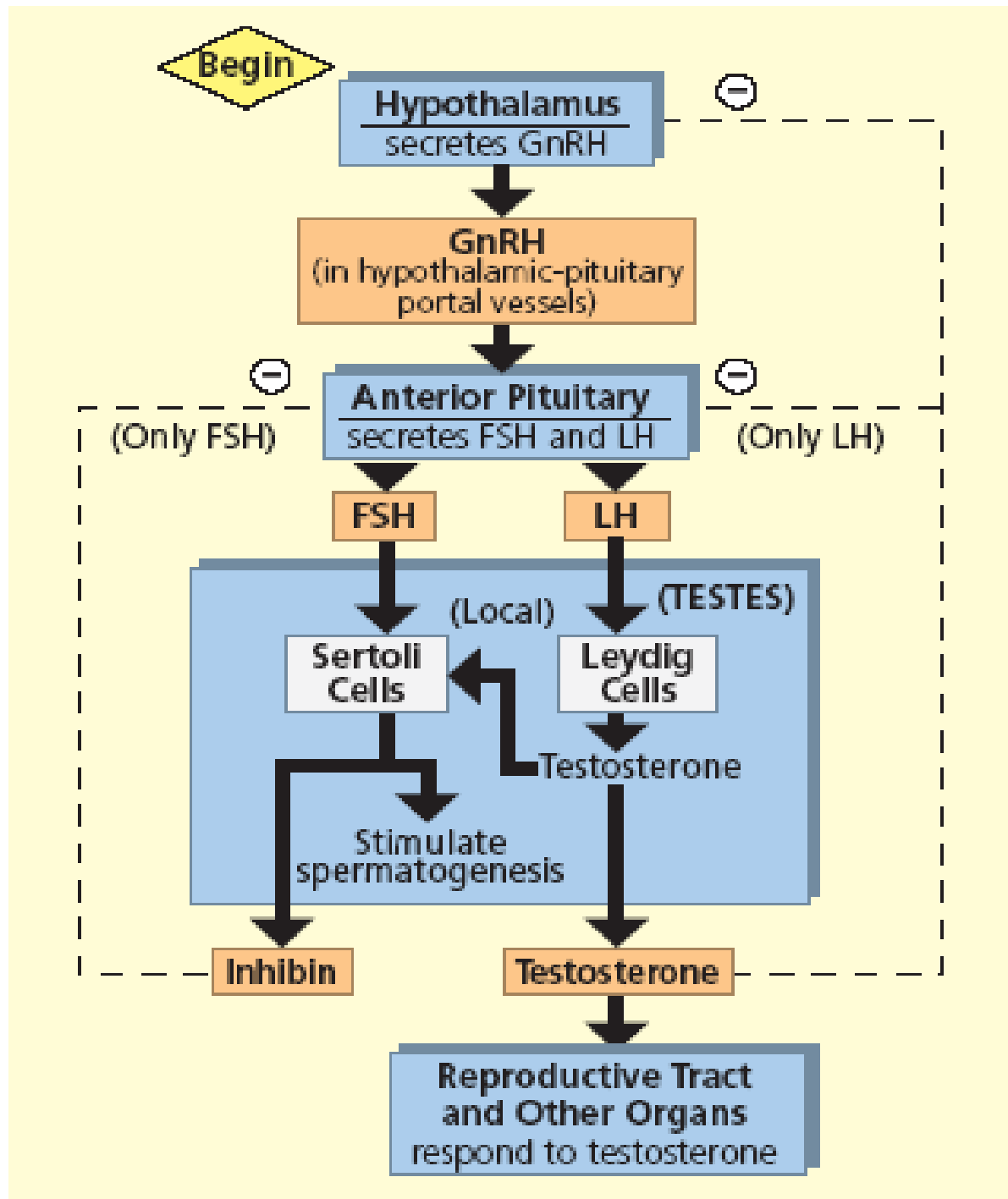
(b) Secção transversal de uma porção de um túbulo seminífero

Andrógenos

- Testosterona (principal)
- Diidrotestosterona (DHT)
- Estradiol
- Androstenediona
- Desidroepiandrosterona

Síntese dos andrógenos





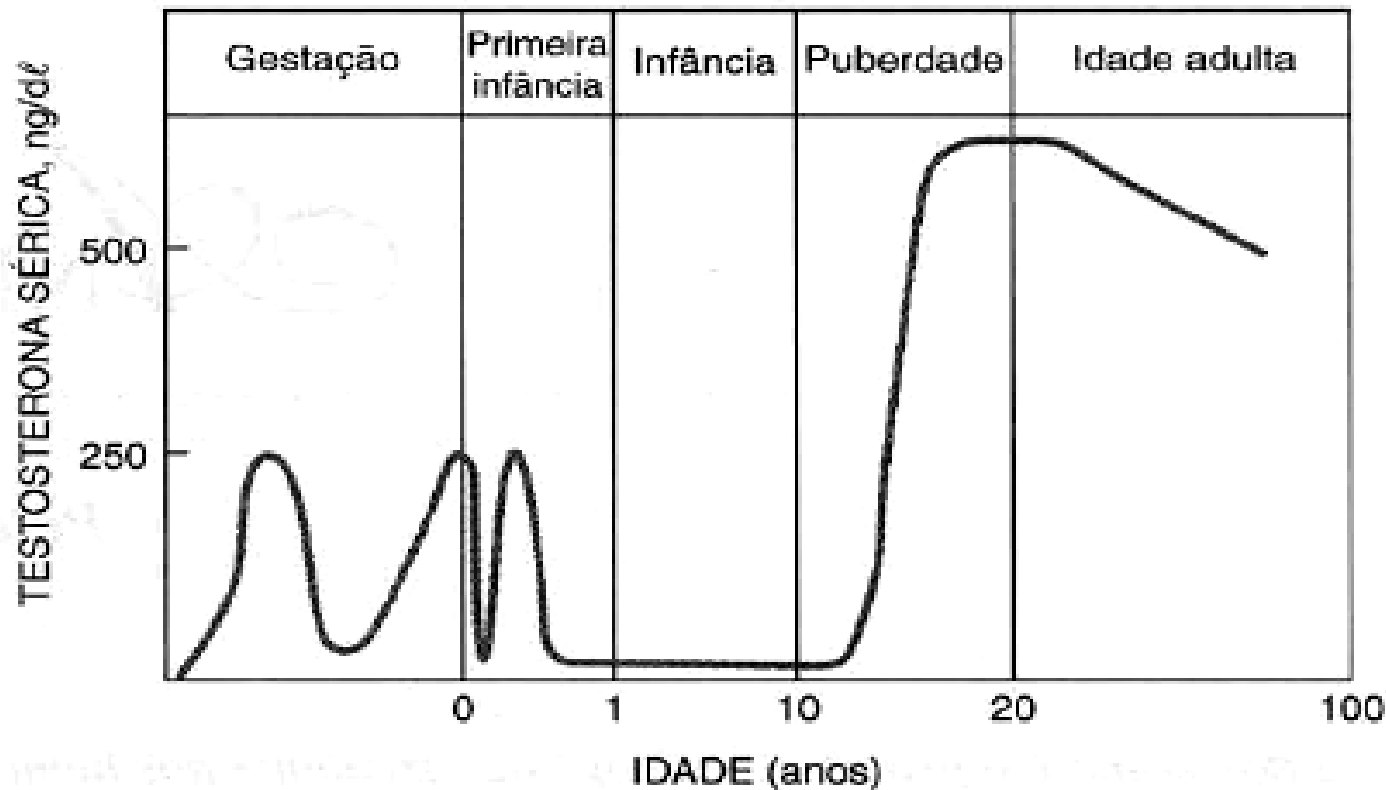
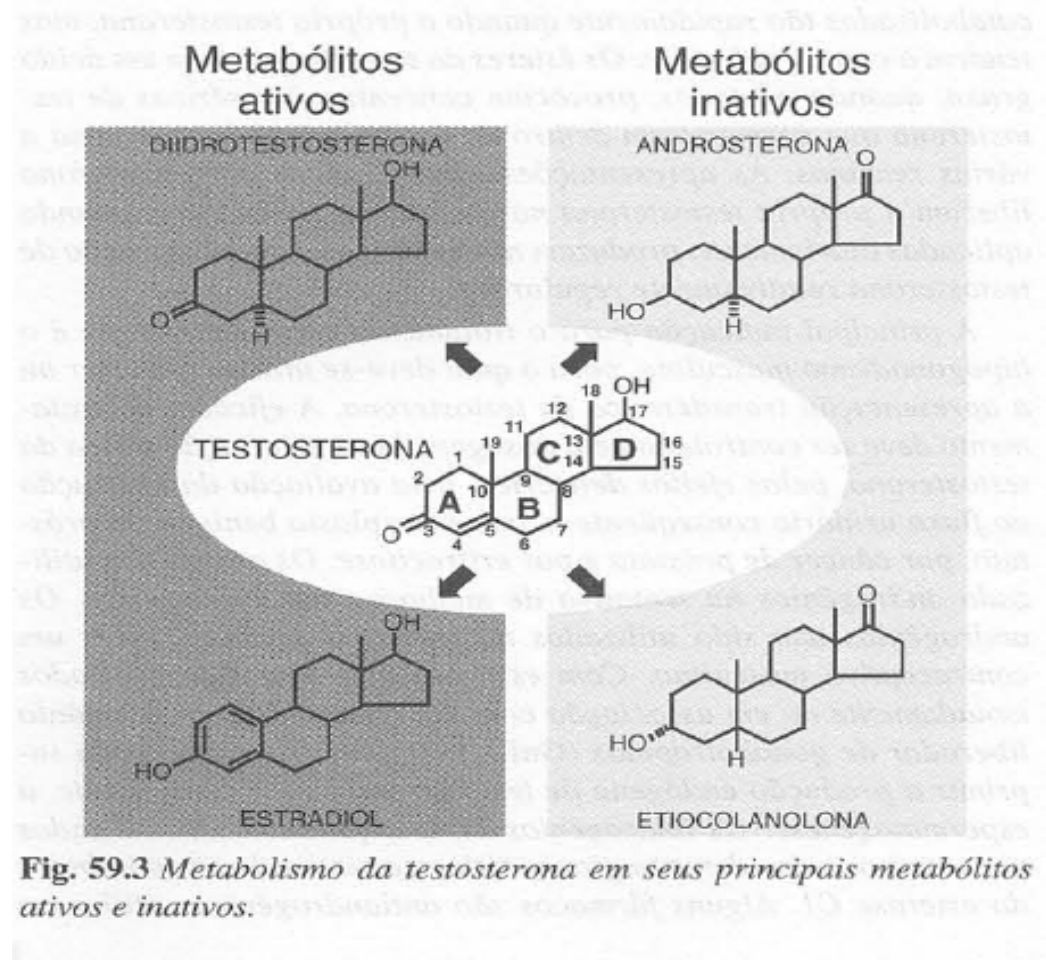


Fig. 59.2 Representação esquemática da concentração sérica da testosterona desde o início da gestação até a idade avançada.

Início 1º trimestre= 250ng/dL
 Término 2º trimestre= secreção cai
 Nascimento= 250ng/dL
 Primeiros dias após o nascimento= cai
 2-3 meses após o nascimento= 250ng/dL
 6 meses= caem <50ng/dL (mantido até a puberdade)
 Puberdade= 500-700ng/dL

Metabolismo da testosterona para compostos ativos e inativos



• EFEITOS DA TESTOSTERONA

1. Efeito muscular:

- Hipertrofia (esquelético) melhora da complacência cardíaca

2. Efeito vascular:

- Reduz a aterosclerose, isquemia e doenças coronarianas

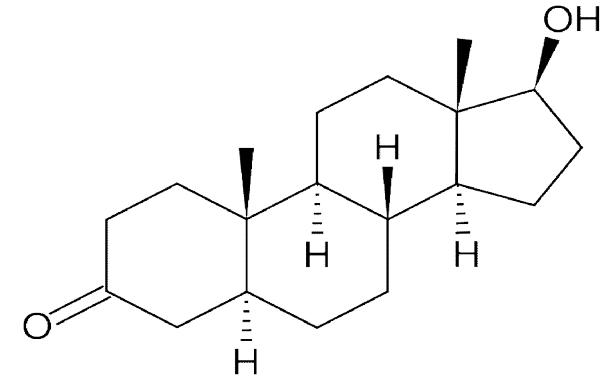
3. Hemostasia:

- Aumenta a atividade fibrinolítica e ATIII, estimula receptores de TXA₂.

4. Efeitos terapêuticos:

- Reposição hormonal, recuperação da libido, restaura o humor, prevenção da osteoporose, melhora da acuidade mental e restauração dos níveis de GH

• EFEITOS DA DHT - 5 α -Dihidrotestosterona

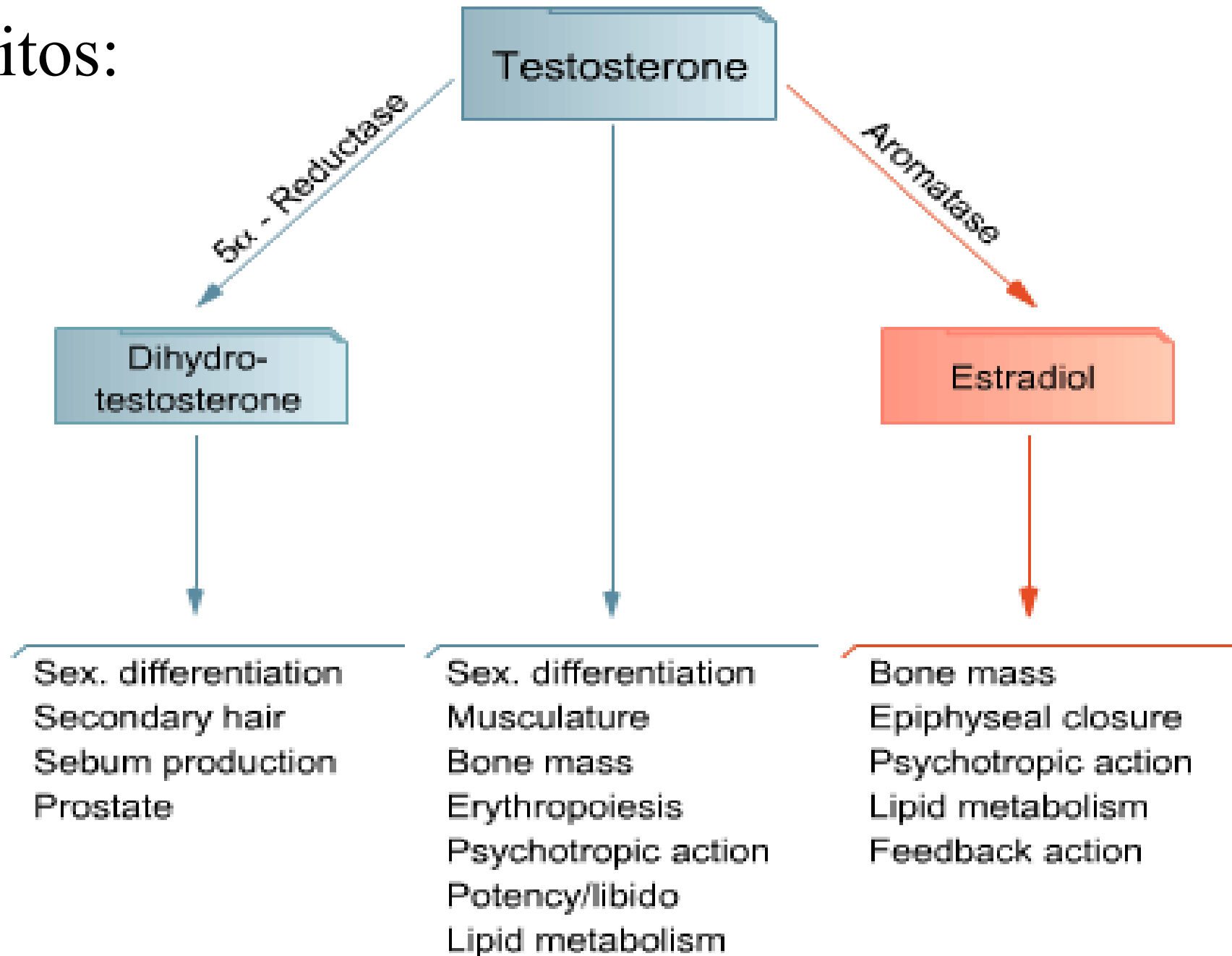


- Metabólito muito mais potente que a testosterona
- Responsável por múltiplos aspectos da maturação sexual
- Forma-se a partir da redução da testosterona, reação catalisada pela 5 α -redutase, nos próprios tecidos-alvo.
- 5 α -redutase I presente na pele não genital, fígado
- 5 α -redutase II presente no tecido urogenital em homens e na pele genital em homens e mulheres
- Principais funções: formação do fenótipo masculino; indução da maturação sexual na puberdade; maioria das ações androgênicas na vida adulta

Transporte, metabolismo excreção

- SHBG (sex hormone-binding globulin) – 80%
- Albumina 20%
- 2% estão livres (não-ligados)
- Meia – vida: 15 a 30 minutos
- Excreção: catabolisados no fígado e excretados na urina (androesterona, eticolanolona, androstenadiona e androstenediol)

Efeitos:



Consequências na deficiência

- **No útero:** diferenciação sexual incompleta
- **Puberdade:** incapacidade de realizar a puberdade
- **Após o termino da puberdade:** diminuição da libido, da energia, da massa muscular, diminuição da densidade óssea e do hematócrito e hemoglobina.

Consequências no excesso

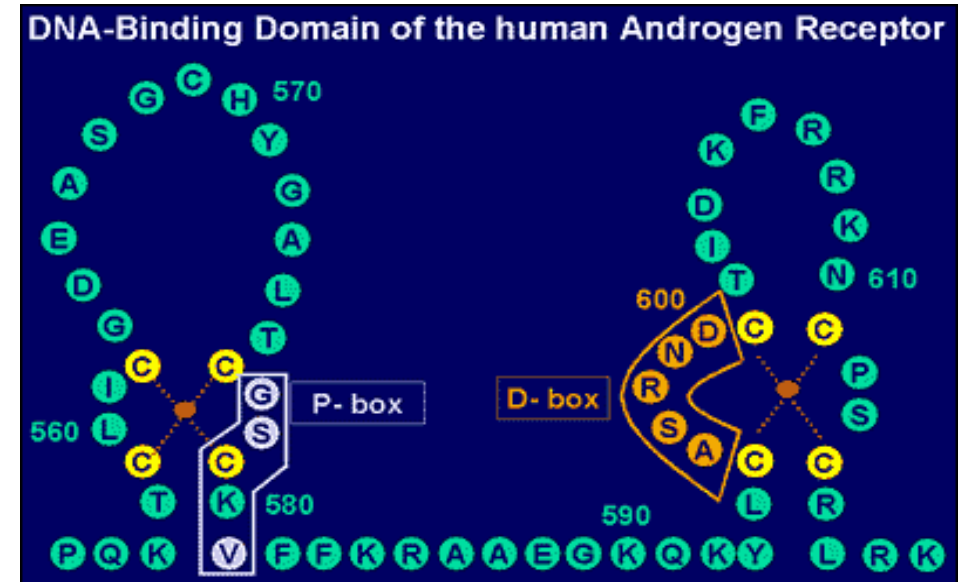
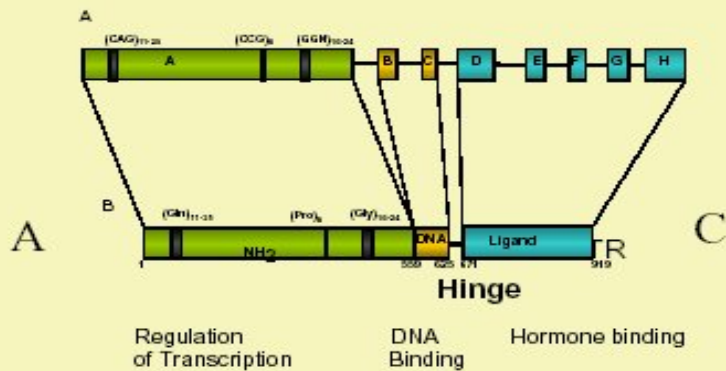
- Hiperplasia benigna da próstata
- Calcície
- Câncer de próstata

Mecanismo de ação

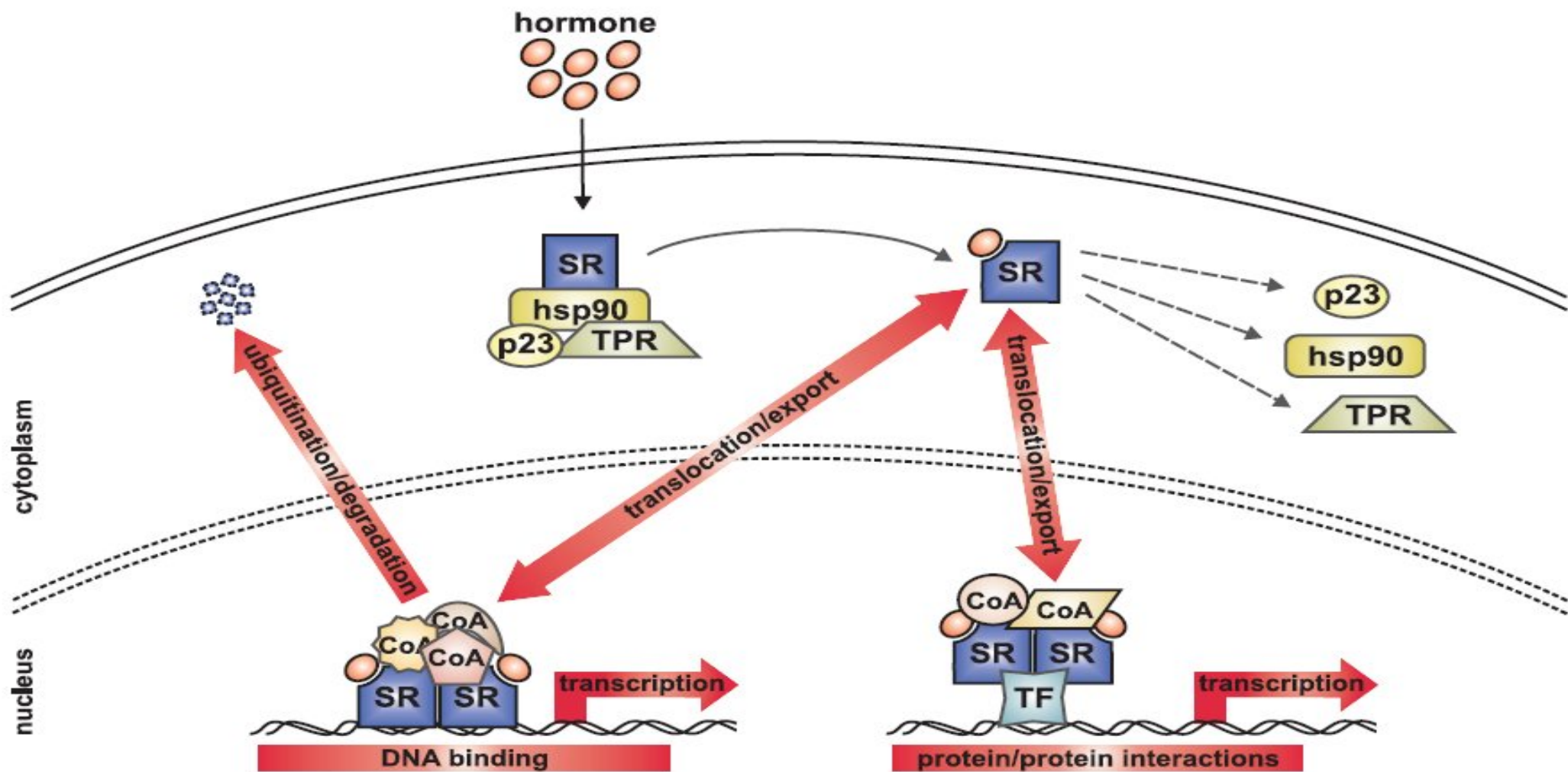
- ligação através de um receptor de andrógenos
- Ação genômica
- Ação não-genômica

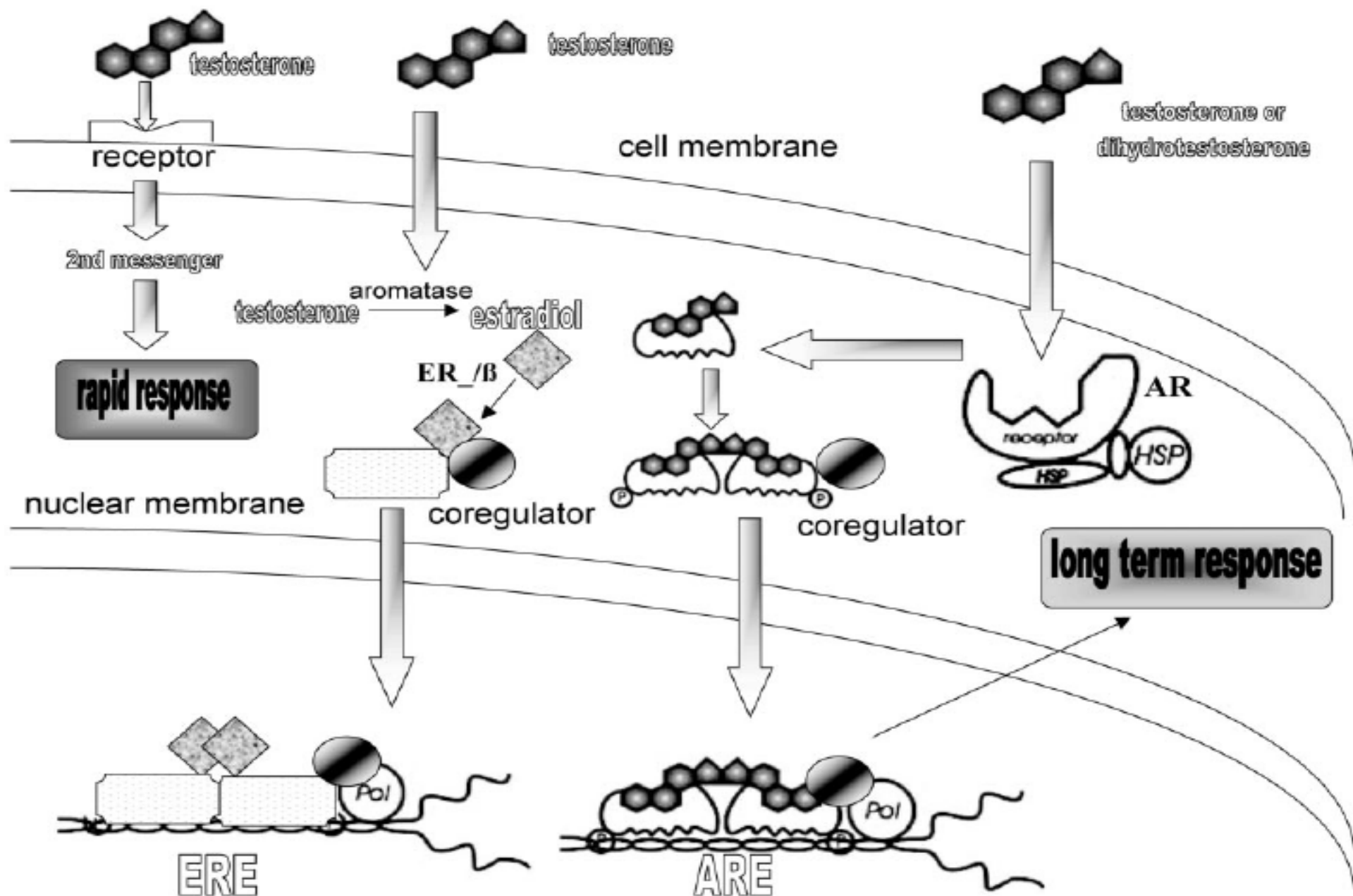
- Modulação dos efeitos:
 - a nível celular onde ocorre a conversão da testosterona em outros metabolitos ativos;
 - nível molecular devida a diferenças na distribuição de co-reguladores de receptor de andrógeno em vários tecidos, esses co-reguladores são proteínas que afetam a atividade transcricional do receptor de andrógeno.

Steroid Receptor Gene & Protein Structure



- Receptor de andrógeno pertence a superfamília de receptores nucleares – interação com o DNA – modulação da transcrição gênica.
- Domínio de ligação ao DNA, domínio de ligação do hormônio e dois domínios de ativação transcricional
- Domínio de ligação ao DNA - 2 subunidades de dedos de zinco; cada subunidade contém 4 resíduos de cisteína que coordenado com o zinco estabiliza a estrutura em dedo.
- Polimorfismos do receptor conferem sensibilidade aos andrógenos.



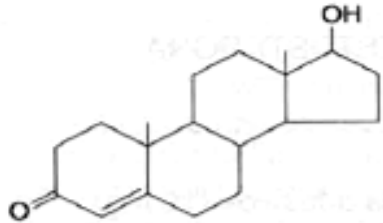


Farmacoterapia

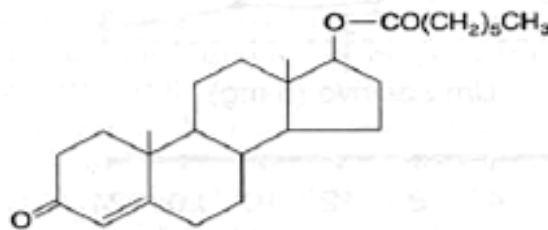
- Deficiência de testosterona em homens (tratamento para hipogonadismo)
- Apresentações farmacêuticas:
 - Catabolismo rápido pelo fígado não permitindo a ingestão oral
 - Ésteres de testosterona
 - Androgênios alquilados
 - Moduladores efetivos para os receptores

Ésteres de testosterona

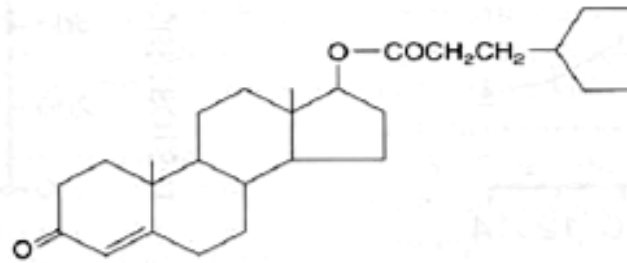
Testosterona



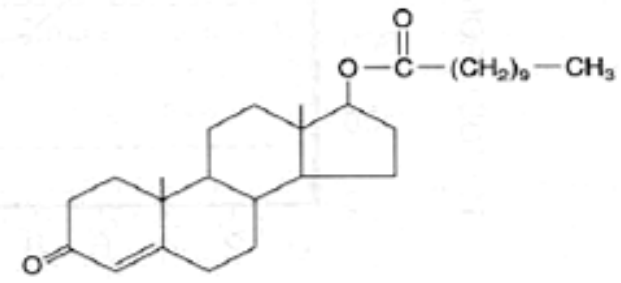
Ésteres da testosterona



Enantato de testosterona



Cipionato de testosterona



Undecanoato de testosterona

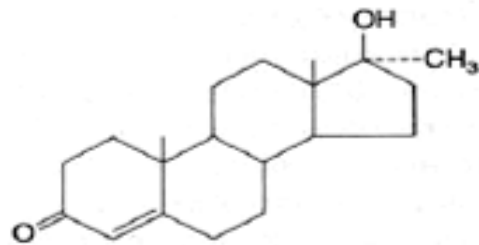
Esterificação de um ácido graxo no grupo hidroxila 17β da testosterona

Adm: intra-muscular a cada 2-4 semanas em homens com hipogonadismo

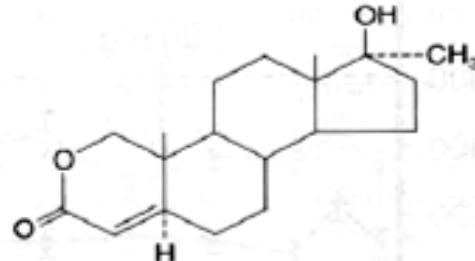
Éster undecanoato quando dissolvido em óleo e ingerido por via oral, é absorvido pela circulação linfática, contornando assim o catabolismo hepático inicial, pode ser injetado e produz concentrações séricas durante 1 mês.

Androgênios alquilados

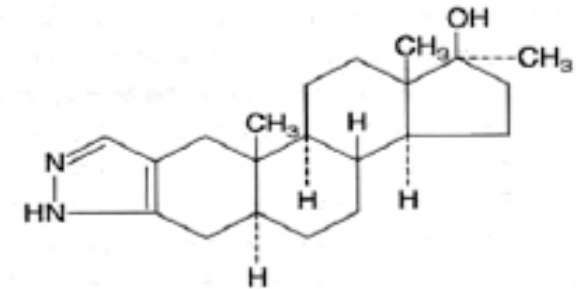
Androgênios 17 α -alquilados



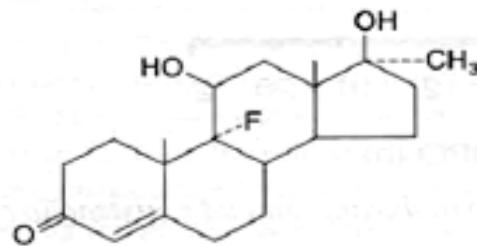
Metiltestosterona



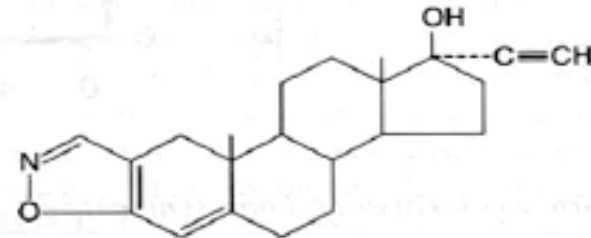
Oxandrolona



Estanozolol



Fluoximesterona



Danazol

- Grupo alquil na posição 17 α da testosterona retarda o catabolismo hepático da molécula.
- Hepatotóxico

Efeitos colaterais

- Acne
- Ginecomastia
- Comportamento sexual agressivo
- Policitemia
- Retenção sódio e líquido
- Hiperplasia benigna da próstata
- Câncer de próstata
- Carcinoma hepatocelular
- Redução HDL sérico
- Patologias cardíacas
- Modificações das características sexuais



ESTERÓIDES ANABOLIZANTES





Flávia Delaroli e Rebeca





