

4 de setembro de 2007.  
Professor José Guilherme.

### Estrógenos e anti-estrógenos SEM "Selective estrogen receptor modulators"

#### **Receptores de estrógeno**

São receptores nucleares, cujo principal ligante endógeno é o estradiol.

**Subtipos:** ERalfa e ERbeta.

O ERalfa é o principal receptor do ponto de vista fisiológico.

Localização

Mama.

Útero e vagina.

Hipófise.

SNC (ex. hipotálamo).

Ossos.

Fígado.

Outros tecidos.

#### **Mecanismo**

Ligação agonista-receptor, no núcleo da célula-alvo: regula a expressão gênica.

Há a participação dos EREs (elementos responsivos ao estrógeno): seqüência de nucleotídeos que participam da ação inicial dos estrógenos.

Existem ações não-genômicas (mediadas por receptores de membrana).

#### **Efeitos farmacológicos**

Desenvolvimento e maturação dos órgãos sexuais (no hipogonadismo feminino peripuberal).

Inibição da liberação de gonadotrofinas.

Inibição da atividade osteoclástica.

Proliferação endometrial.

Aumento da contratilidade uterina (discreto).

Efeitos comportamentais (discretos).

Efeitos vasodilatador e antiplaquetário (agudos e discretos).

#### **Empregos clínicos**

- hipogonadismo feminino.
- Sintomas da menopausa.
- Osteoporose pós-menopausa.
- Como contraceptivo (+progestina).
- Sangramento uterino disfuncional (+ progestina): primeiro afasta as causas orgânicas. A pílula anticoncepcional pode ser utilizada não pelo efeito anticoncepcional, mas para regularizar o ciclo.
- Câncer metastático de próstata: ação anti-andrógena. Muito pouco utilizado porque existem poucos anti-andrógenos.
- 

#### **Vias de administração**

- Oral.
- Intramuscular: principalmente para o hipogonadismo porque há uma garantia maior que a quantidade adequada vai chegar ao organismo.
- Transdérmica (discos adesivos): para a reposição pós-hormonal. Alguns são trocados dia-a-dia, outros ficam mais de um dia.
- Uso tópico vulvo-vaginal: cremes. Redução da lubrificação e adelgaçamento do epitélio vulvo vaginal acompanham a menopausa.

- Intra-vaginal.
- Subcutânea (implante sub-cutâneo).

### **Apresentações comerciais**

Estradiol transdérmico: Lindise 50; Estradot (25 mcg/dia).

Estradiol + noretisterona: Estragest TTS.

Gel de estradiol: Estreva, Sandrena Gel.

Anel vaginal: Nuvaring (etinilestradiol + etonorgestrel).

Estradiol oral: Estrofem (compr. 1 ou 2 mg; dose substitutiva: 1-2 mg/d).

Estrógeno conjugados: premarin (drag. 0,3 e 0,625 mg; dose substitutiva: 03-1,25 mg/d).

### **Estrógenos atípicos (não-esteroidais)**

Não possuem estruturas esteroidais.

Também interagem com o receptor de estrógeno.

**Fito-estrógenos:** genisteína, coumestrol, isoflavona, tibolona.

**Sintéticos:** dietilestilbestrol (destilbenol), clorotrianiseno, bisfenol A, etc.

### **Efeitos adversos**

Aumento da incidência de distúrbios trombo-embólicos.

Aumento da incidência de cálculos biliares.

Aumento da incidência de câncer de endométrio (associar progestina).

Aumento da incidência de câncer de mama (tempo-dependente).

Aumento da incidência de doenças cardiovasculares (e AVC).

Enxaqueca.

Mastalgia.

Náusea.

### **Contra-indicações**

Gravidez.

Câncer de mama (com exceções).

Câncer de endométrio.

Sangramento vaginal não-diagnosticado.

Hepatopatia ativa.

Trombo-embolismo e trombofilia.

Enxaqueca (contra-indicação relativa)

Doença cardiovascular (contra-indicação relativa).

### **Fármacos anti-estrógenos**

**Tamoxifeno** (Nolvadex, Tamofen, Tamoxifen etc)

Molécula que se liga ao receptor de estrógeno, funcionando como antagonista na maior parte dos tecidos.

Possui ação de agonista parcial em ossos e endométrio.

Para alguns autores ele seria um SERM, mas como a ação é de agonista parcial, para outros isso não deve ser considerado. O que importa é que ação em tumores é antagonista.

**Mecanismo de ação:** liga-se seletivamente a receptores de estrógenos onde funciona como antagonista em receptores de tumores, e como agonista (parcial?) nos ossos e endométrio (inclusive aumento o risco de trombo-embolismo, embora possa reduzir o colesterol e o LDL-C).

**Farmacocinética:** boa disponibilidade oral; metabolização hepática; há metabólitos ativos (ex. 4-hidroxi-tamoxifeno). A meia-vida terminal da droga-mãe é de 7 dias. A excreção dos metabólitos (glucoronídeos etc) é predominantemente biliar. Dose usual = 10 mg 2 vpd.

### **Empregos**

Carcinoma de mama. Principal droga utilizada no tratamento do câncer de mama porque apresenta menos efeitos colaterais do que as outras drogas da quimioterapia clássica.

**Contraindicações**

Gravidez.

**Efeitos adversos**

Sintomas de menopausa, irregularidades menstruais, náusea. Seu uso prolongado implica em aumento do risco de eventos trombo-embólicos e, provavelmente, também de câncer de endométrio.

**Toremifeno (Fareston)****Características gerais**

Antiestrógeno assemelhado ao tamoxifeno.

Aprovado pelo FDA em 1998, para tratamento de CA de mama avançada, em mulheres após a menopausa.

**Metabolismo hepático**, com várias interações medicamentosas.

Fenitoina e carbamazepina reduzem sua concentração plasmática.

Warfarina tem seu efeito potencializado.

**Efeitos adversos**

Sintomas de menopausa, irregularidades menstruais, náusea. Pode causar estimulação endometrial. Aumenta risco de trombo-embolismo (embora menos do que o tamoxifeno).

**Moduladores seletivos de receptores de estrógenos**

(SERMs)

**Protótipo:** Raloxifeno (Evista etc).

**Propriedades gerais**

Os SERMs são drogas não-esteroidais capazes de ligar-se com alta seletividade aos ERs, atuando de forma diferencial (ora como agonista ora como antagonista), dependendo do sítio.

O raloxifeno, por exemplo, possui efeito tipo **agonista nos ossos**, onde inibe a reabsorção óssea, e no fígado, onde contribui para a redução do colesterol sérico; simultaneamente, possui efeito tipo **antagonista no endométrio e na mama**.

**Uso típico**

Osteoporose pós-menopáusia (~60 mg/dia, 1-3 anos).

**Efeitos adversos**

Sintomas de menopausa (ondas de calor etc).

Câimbras dos membros inferiores.

Aumento do risco de eventos trombo-embólicos.

**Clomifeno (Clmid, Serophene etc)**

O mais antigo anti-estrógeno já produzido. Embora seja anti-estrógeno é utilizado para induzir ovulação.

**Mecanismo de ação**

Embora possua efeitos periféricos e centrais, estes últimos são os mais importantes. O clomifeno funciona como **agonista parcial** sobre os ERs do eixo hipotálamo-hipofisário. Com isso, impedem ou dificultam o feed-back negativo feito pelos estrógenos endógenos, sobre a secreção de GnRH, FSH e LH. Em consequência, aumentam os níveis endógenos destes hormônios, que causam estimulação ovariana (culminando com a ovulação).

**Indicações**

Tratamento da anovulação, em mulheres que desejam engravidar. A droga requer que o eixo hipotálamo-hipofisário esteja funcional (se não, usa-se gonadotrofinas).

No passado, a droga foi usada no tratamento do ca de mama.

**Efeitos adversos**

Hiper-estimulação ovariana (aumento dos ovários, cistos ovarianos, dor abdominal, gemelaridade, etc).  
Sintomas de menopausa (efeitos decorrentes de ação antiestrógena periférica).  
Ansiedade, depressão, sedação, fadiga. Extrapiramidalismo. Náusea, vômitos.

**Contraindicações**

Gravidez, hepatopatia. Sangramento uterino a esclarecer. Depressão.

**Inibidores da aromatase**

**Emprego:** câncer de mama

**Rationale:** na menopausa, andrógenos da adrenal são convertidos, por ação da aromatase, em estrógenos; estes aumentam o tumor de mama. Assim, a inibição farmacológica da aromatase é útil no tratamento de câncer avançado de mama, nas mulheres pós-menopausa.

**Aminoglutetimida: inibidor inespecífico, hoje em desuso.**

Anastrozol (Arimidex): substitui com certa vantagem a aminoglutetimida. É também pouco seletivo.

**Letrozol (Femara)**

Inibidor seletivo da aromatase, ativo por via oral.

Efeitos adversos: sintomas de menopausa, cefaléia, fadiga, ganho de peso, adelgaçamento dos cabelos, artralgia/mialgia.

Alguns autores o consideram igual ou superior ao tamoxifeno.