

EFEITO DA PROGESTERONA NAS AMENORRÉIAS

POR

LUCIANO DÉCOURT & J. I. LOBO

Deve-se a Zondek (1) a verificação de que a progesterona, administrada a pacientes que sofrem de amenorréia secundária, é capaz de provocar o aparecimento do fluxo menstrual. Segundo a técnica de Zondek, o hormônio do corpo luteo é injetado na dose de 10 mg durante 5 dias seguidos. Uma variante dessa técnica consiste na administração dos 50 mg de progesterona, em doses de 25 mg, durante 2 dias. A adição de 2,5 mg a 5 mg de benzoato de estradiol permite reduzir a dose de progesterona para 25 mg. De acordo com aquele autor, a hemorragia menstrual ocorreu, em geral, 50 a 120 horas após a última injeção.

Nas amenorréias primárias, a administração apenas da progesterona não dá qualquer resultado. O mesmo acontece nas amenorréias secundárias com mais de 2 anos de duração. Nestas 2 últimas eventualidades é necessária a administração previa de estrógenos. Por isso, Zondek concluiu que é exigido um certo grau de produção estrogênica para que a progesterona possa agir, isto é, possa ocasionar a hemorragia menstrual.

Em 19 casos, Zondek obteve sucesso — aparecimento da menstruação — em 17, o que dá 89,5% de resultados positivos.

O valor desse fato deve ser ressaltado, pois se consegue com um tratamento de 5 dias o mesmo que se conseguiria com o de 1 mês, e isso é, para a paciente, de grande importância prática e psicológica.

Experimentámos tratar segundo os esquemas já enumerados, 14 casos de amenorréia secundária. A duração da amenorréia variava de 3 meses a 5 anos, e a idade das pacientes de 14 a 41 anos.

Em alguns casos, como se vê no Quadro I, foram feitos, previamente, esfregaços vaginais com o intuito de se verificar a presença, ou não, de grandes células cariopictóticas corneificadas, que são um índice de ação estrogênica.

Quando havia deficiente ação estrogênica, era administrado, inicialmente, o hormônio folicular segundo o método já enunciado. Sempre que possível foi

QUADRO I

No.	Nome	Idade	Duração da Amenorréia	Tratamento	Resultado	Observações
1	A. R.	33	2 anos	{ 5 mg estrona 50 mg progesterona (4 dias)	Menstruada 72 horas após, durante 8 dias	Paciente obesa. Feito esfregaço previamente foi verificada a ausência de células corneificadas.
2	A. S.	28	3 meses	{ 45 mg progesterona (2 dias)	Menstruada 96 horas após a última injeção	Foi menstruada mais 3 vezes sem qualquer tratamento; amenorréia depois durante 4 meses. Exame ginecológico; útero normal, hipertrofia do clitoris.
3	J. D.	19	5 anos	{ 5 mg B. estradiol 50 mg progesterona (4 dias)	Menstruada 96 horas após, durante 4 dias	Ficou, em seguida, 2 meses amenorréica; feito o tratamento com 50 mg de Progesterona foi novamente menstruada. Útero hipoplásico. Caracteres sexuais secundários normais.
4	A. O. P.	22	3 meses	{ 50 mg progesterona (2 dias)	Negativo	Obesa. Útero hipoplásico.
5	Z. M.	28	10 meses	{ 50 mg progesterona (2 dias)	Menstruada 48 horas após	Obesa. Hipertricose. Útero hipoplásico.
6	A. K.	41	1 ano	{ 6 mg estrona 40 mg progesterona (4 dias)	Negativo	Esfregaço previo: ausência de células corneificadas. Operada há 5 anos no útero (?) e desde então só era menstruada cada 6 meses, quantidade muito escassa. Menopausa (?)
7	J. L. F.	37	6 meses	{ 6 mg estrona 40 mg progesterona (4 dias)	Menstruada 96 horas após	Esfregaço previo; raras células corneificadas.
8	M. O. C.	36	4 meses	{ 50 mg progesterona (2 dias)	Negativo	
9	L. F. P.	14	9 meses	{ 50 mg progesterona (2 dias)	Menstruada 24 horas após	Fez mais 2 vezes o mesmo tratamento sendo menstruada 36 e 48 horas após a última injeção.
10	R. M.	28	3 meses	{ 50 mg progesterona (2 dias)	Menstruada 48 horas após	As menstruações posteriores vieram normais durante 4 meses que é o tempo de observação.
11	M. L.	39	6 meses	{ 50 mg progesterona (2 dias)	Menstruada 48 horas após	Sem o tratamento não é menstruada. Fez por mais 3 vezes identico tratamento sendo sempre menstruada.
12	Z. G.	18	4 meses	{ 50 mg progesterona (2 dias)	Menstruada 28 horas após	Não aparecem novos fluxos a não ser com o tratamento, ao qual se submeteu por mais 2 vezes com resultados positivos.
13	F. B.	21	5 meses	{ 50 mg progesterona (2 dias)	Menstruada 72 horas após	
14	E. A.	18	3 meses	{ 50 mg progesterona (2 dias)	Menstruada 48 horas depois	Fez 2 vezes mais o mesmo tratamento sendo menstruada 48 e 54 horas após a última injeção.

feito exame ginecológico, sendo que os dados assim obtidos também figuram no Quadro I. Do exame deste constata-se que, de 14 pacientes, apenas 3 não reagiram ao tratamento. Releva ainda acentuar que uma (A. K., caso 6) se achava, quasi com certeza, em menopausa, como se pode deduzir das observações sobre esse caso. Afastando pois, essa paciente do cômputo geral temos 11 resultados positivos e apenas 2 negativos o que nos dá a cifra de 84,6% de sucessos.

O fluxo menstrual sobreveio de 24 a 96 horas após a ultima injeção.

Nas amenorréias primarias a administração apenas da progesterona não dá resultado; é necessaria a adição de estrógenos. Zondek usa 2 mg de benzoato de estradiol, seguidos dos 50 mg de progesterona. Conseguiu, desse modo, determinar em alguns casos o aparecimento do fluxo menstrual. Nossa experiencia se baseia somente em 3 casos de amenorréia primaria. As idades das pacientes eram 17, 19 e 21 anos. Em 2 delas foi feito exame ginecológico, acusando este hipoplasia uterina, embora nessas pacientes os caracteres sexuais secundarios se apresentassem normais (seios bem desenvolvidos, pêlos axilares e pubianos abundantes, etc.). Usámos do benzoato de estradiol, doses maiores — 5 ao envez de 2 mg — do que as preconizadas por Zondek.

A progesterona foi empregada na dose de 50mg. Obtivemos, como se vê no Quadro II, 1 resultado positivo e 2 falhas.

QUADRO II

Nome	Idade	Tratamento	Resultado	Observações
M. A. F.	17	5 mg B. estradiol 50 mg Progesterona	Menstruada 72 horas após a última injeção.	Caractères sexuais secundarios bem desenvolvidos. Útero hipoplásico (toque retal). Dosagem de estrógenos na urina: 12,2 γ %. Acompanhada durante 1 ano sem mais menstruar.
S. P.	21	5 mg B. estradiol 50 mg Progesterona	—	Útero hipoplásico. Dosagem de estrógenos na urina: < que 10 γ %.
M. G.	19	5 mg B. estradiol 50 mg Progesterona	—	Seios poucos desenvolvidos. Pêlos presentes nas axilas e pubis.

COMENTARIOS

O exato mecanismo da hemorragia menstrual ainda não foi estabelecido. Sabe-se, com certeza, que a menstruação pode sobrevir após a privação de qualquer dos hormônios sexuais — estrógenos, progesteronas e andrógenos. Interessamos no momento, apenas o papel desempenhado pelo hormoio do corpo luteo.

Segundo Schröder (2) a menstruação resultaria da ausência da ação da progesterona, em virtude da regressão do corpo luteo. Inúmeras verificações corroboram seu ponto de vista:

a) Pequenas doses de progesterona inibem a menstruação em macacas e retardam ou impedem a menstruação que se segue à "estrin deprivation".

b) Quando se administram, a macacas castradas, estrógenos e progesterona, a descontinuidade de apenas esta última é seguida de menstruação.

c) A ablação do corpo luteo é seguida de hemorragia menstrual.

d) A excreção do pregnandiol (produto de eliminação da progesterona) cessa pouco antes do aparecimento da menstruação.

Essa hipótese não deixa, contudo, de apresentar suas falhas, não explicando, por exemplo, a chamada menstruação não ovulatória que é mais ou menos frequente em mulheres regularmente menstruadas.

Zondek procurou verificar os efeitos resultantes da administração de progesterona, em ocasiões nas quais a mucosa uterina se achava incompletamente, ou mesmo não desenvolvida, por ação do hormônio estrogênico. Empregava a progesterona na dose de 10 mg durante 5 dias, no período postmenstrual, em mulheres perfeitamente normais. Após um intervalo de 2 a 3 dias ocorria uma hemorragia menstrual, durando de 2 a 6 dias. O início das injeções era no 7.^o, 8.^o ou 9.^o dia do ciclo. São as seguintes suas palavras: "desde que a mucosa uterina, nesse período, não mostra ainda secreção (ou somente início desse estágio) a hemorragia pode ser considerada como uma pseudo-menstruação. Conclui-se disto que para provocar menstruação por meio da progesterona, a condição requerida não é uma mucosa progestacional, mas uma mucosa parcialmente proliferada".

Ora, até então admitia-se que a progesterona era capaz de determinar uma hemorragia menstrual somente quando o hormônio estrogênico tivesse agido sobre a mucosa uterina ocasionando sua proliferação. Os trabalhos de Zondek mostraram, entretanto, que é possível provocar menstruação durante o período intermenstrual, fenômeno esse que aparece em uma mucosa incompletamente proliferada. O endométrio é muito delgado e contém apenas poucas glândulas do tipo postmenstrual. A presença de um certo grau de produção estrogênica é, entretanto, uma condição exigida para o aparecimento da hemorragia menstrual. Por esse motivo, nas amenorréias primárias, ou nas secundárias de longa duração, a administração de apenas a progesterona não surte resultado. Com a progesterona consegue-se na maioria das vezes, apenas um fluxo menstrual. Em alguns dos casos de Zondek apareceram hemorragias cíclicas após o tratamento, mas isso não é o comum. De nossas pacientes tivemos 2 amenorréias de 3 meses, que apresentaram ciclos normais sem qualquer tratamento, durante 3 e 4 meses respectivamente. De um modo geral, entretanto, os resultados permanentes não são satisfatórios.

Cimberg (3) publicou, recentemente, um caso de amenorréia, no qual o tratamento determinou a cura, tendo sido acompanhado durante 2 anos.

RESUMO E CONCLUSÕES

Os autores trataram segundo o esquema estabelecido por Zondek, 14 casos de amenorréia secundária e 3 casos de amenorréia primária. Na amenorréia secundária obtiveram um fluxo menstrual em 84,6% dos casos, sobrevivendo a menstruação de 24 a 96 horas após a última injeção.

Na amenorréia primária obtiveram de 3 casos, apenas um resultado positivo. Os resultados permanentes não são satisfatórios, isto é, não foi possível, senão em 2 casos, manter a continuidade dos ciclos somente com o tratamento inicial.

ABSTRACT

Fourteen cases of secondary and three of primary amenorrhea were treated by progesterone or estrone plus progesterone according to Zondek's schedule. Menstrual flow was induced 24 to 96 hours after the last injection in 11 cases of the first group and in one patient with primary amenorrhea. Permanent results were not relevant: except in two cases a cyclical bleeding was not reestablished.

BIBLIOGRAFIA

1. *Zondek, B.* — Clinical and Experimental Investigation on the genital functions and their hormonal regulation. 1941.
2. *Schroder, R.* — Arch. f. Gynäk. 10:1.1913. Apud. Mazer & Israel — Diag. and treat. of menst. disorders and ster.
3. *Cinberg, B.* — The J. of Clin. Endocrinology 3(3):167.1943.

(Trabalho da Seção de Endocrinologia do Instituto Butantan.
Entregue para publicação em 1.º de outubro de 1943 e
dado à publicidade em dezembro de 1943).

