



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

Mariana Matos Torgo Gonçalves

HIPERSENSIBILIDADE A ESTROGÉNIOS E PROGESTERONA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOLOGIA CLÍNICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR CELSO PEREIRA

DR^a GRAÇA LOUREIRO

JANEIRO/2020

HIPERSENSIBILIDADE A ESTROGÉNIOS E PROGESTERONA

Artigo de revisão

Trabalho final do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, com vista à atribuição do grau de Mestre em Medicina

Aluna

Mariana Matos Torgo Gonçalves

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

mariana.m.gonc@hotmail.com

Orientador

Prof. Doutor Celso Pereira

Professor Auxiliar Convidado da Unidade Curricular de Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal – Azinhaga de Santa Comba, 3000-354, Coimbra

celsopereira.pt@gmail.com

Coorientadora

Dr.^a Graça Loureiro

Imunoalergologia, Assistente Graduada do Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal – Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075, Coimbra

gracamloureiro@hotmail.com

Índice

RESUMO	5
ABSTRACT.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
INTRODUÇÃO	11
MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
RESULTADOS	15
1. Fisiologia, produção e ação das hormonas sexuais femininas.....	15
1.1 Ciclo menstrual, gravidez, climatério.....	15
1.2 Estrogénio e Progesterona	17
1.3 Modos de ação	18
1.4 Tipo de estrogénios e progesterona e vias de administração	20
2. Mecanismos de hipersensibilidade às diferentes hormonas sexuais.....	21
2.1 Distúrbios imunológicos.....	21
2.2 Distúrbios não imunológicos.....	27
2.3 Outros mecanismos	27
2.4 Classificação da hipersensibilidade hormonal	28
3. Clínica das diferentes expressões de hipersensibilidade a hormonas sexuais.....	34
3.1 História clínica.....	34
3.2 Exame físico	36
3.3 Diagnóstico diferencial.....	39
4. Enquadramento diagnóstico.....	40
4.1 Testes <i>in vivo</i>	40
4.2 Testes <i>in vitro</i>	44
4.3 Algoritmo clínico-diagnóstico.....	46
5. Enquadramento terapêutico.....	47
5.1 Tratamento médico.....	48
5.2 Outras terapêuticas médicas	51
5.3 Tratamento cirúrgico	54
5.4 Dessensibilização hormonal.....	55
5.5 Algoritmo de tratamento	59
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	61
AGRADECIMENTOS	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

RESUMO

Introdução: A hipersensibilidade a estrogénios e progesterona é uma reação de hipersensibilidade rara a hormonas sexuais de produção endógena e/ou exógena. Inicia-se em qualquer momento da idade reprodutiva da mulher, particularmente entre a menarca e a menopausa. O incremento paulatino na prevalência destes distúrbios poderá ser explicado pela elevada prescrição de métodos contraceptivos hormonais, tratamentos de fertilidade e tratamentos hormonais de substituição na menopausa.

Objetivo: Efetuar uma revisão crítica e atualizada da literatura médica nesta temática. Serão objeto de abordagem os seguintes tópicos: as principais funções das hormonas sexuais femininas; os mecanismos fisiopatológicos de hipersensibilidade; a clínica das diversas expressões de hipersensibilidade, bem como as estratégias de diagnóstico e tratamento.

Métodos: Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na plataforma de dados *PubMed (NCBI)*, bem como de outras publicações científicas consideradas relevantes para a temática. Foram recolhidos artigos entre os anos de 2009 e 2019 que cumprissem o objetivo proposto e procedeu-se à sua revisão e organização por subtemas.

Resultados: O estrogénio e progesterona são hormonas esteróides provenientes de metabolitos do colesterol com uma ampla gama de funções metabólicas e fisiológicas relacionadas com o ciclo menstrual, gravidez, embriogénese e lactação. Além das funções reprodutivas, possuem a capacidade de regular respostas imunes mediadas preponderantemente por células Th, favorecendo as respostas imunes Th-2 e supressão das respostas dependentes de células Th-1 e Th-17. Os mecanismos fisiopatológicos da hipersensibilidade a hormonas sexuais ainda são pouco conhecidos e pouco valorizadas na clínica. Vários mecanismos de hipersensibilidade têm sido reportados: tipo I, tipo III e tipo IV. Alguns autores sugerem ainda, mecanismos de reação cruzada com outras hormonas esteróides. Esta condição clínica associa-se à exposição a fatores desencadeantes endógenos relativos à menstruação, gravidez, pós-parto e climatério. Relativamente a desencadeantes exógenos salienta-se a contraceção hormonal oral, transdérmica e injetável, sistemas intrauterinos de libertação hormonal, anel vaginal de conteúdo hormonal, disruptores endócrinos (valerato de estradiol), tratamentos de fertilização *in vitro*, tratamentos hormonais de substituição na menopausa contendo estrogénios e/ou progestativos, e ainda, terapia hormonal em

transexuais. A sintomatologia é bastante heterogénea e inclui manifestações cutâneas, respiratórias e sistémicas que variam com o mecanismo de hipersensibilidade subjacente. O diagnóstico é definido pela história clínica e complementado por testes *in vivo*, testes *in vitro* e provas de provocação específicas. Estes têm sido o principal alvo de estudo e investigação, procurando uma padronização e incrementar a sensibilidade e especificidade. O tratamento sintomático e a dessensibilização hormonal constituem os pilares do tratamento.

Conclusão: Neste contexto, a abordagem da hipersensibilidade a estrogénios e progesterona envolve uma equipa multidisciplinar englobando a Imunoalergologia, Ginecologia, Endocrinologia e Medicina da Reprodução, de modo a otimizar e definir as melhores estratégias nas respetivas doentes.

Palavras-chave: Estrogénio, Progesterona, Hipersensibilidade, Hormonas sexuais, Dessensibilização.

ABSTRACT

Introduction: Estrogens and progesterone hypersensitivity is a rare hypersensitivity reaction to endogenous and/or exogenous sex hormones. It begins at any time of a woman's reproductive age, particularly between menarche and menopause. The gradual increase in the prevalence of these disorders may be explained by the high prescription of hormonal contraceptive methods, fertility treatments and hormone replacement treatments in menopause.

Objective: Write a critical and updated review of the medical literature on this subject. The topics under study are: the main functions of female sex hormones; the pathophysiological mechanisms of hypersensitivity; the clinic of the various manifestations of hypersensitivity; diagnosis and treatment strategies.

Methods: It was performed a literature search on the *PubMed (NCBI)* data platform and other relevant scientific publications. Papers that met the proposed objectives, were collected between 2009 and 2019, they were reviewed and organized by subtopics.

Results: Estrogen and progesterone are steroid hormones derived from cholesterol metabolites with a wide range of metabolic and physiological functions related to menstrual cycle, pregnancy, embryogenesis and lactation. In addition to reproductive functions, they have the ability to regulate Th cell-mediated immune responses, promoting Th-2 immune responses and suppression of Th-1 and Th-17 cell-dependent responses. The pathophysiological mechanisms of hypersensitivity to sex hormones are poorly known and undervalued in the clinic practice. Several hypersensitivity mechanisms have been reported: type I, type III and type IV. Some authors also suggest mechanisms of cross-reaction with other steroid hormones. This clinical condition is associated with exposure to endogenous triggering factors related to menstruation, pregnancy, postpartum and climacteric. The exogenous triggers factors include oral, transdermal and injectable hormonal contraception, intrauterine hormone release systems, vaginal ring of hormone content, endocrine disruptors (estradiol valerate), *in vitro* fertilization treatments, menopausal hormone replacement treatments containing estrogens and/or progestatives, as well as hormone therapy in transsexuals. The symptoms are heterogeneous and include cutaneous, respiratory and systemic manifestations that vary with the underlying hypersensitivity mechanism. The diagnosis is defined by the clinical history and complemented by *in vivo* tests, *in vitro* tests and specific provocation tests. These have been the main target of investigation, seeking a

standardization and increasing sensitivity and specificity. Symptomatic treatment and hormonal desensitization are the key of treatment.

Conclusion: In this context, the estrogen and progesterone hypersensitivity approach involves a multidisciplinary team that includes Immunoallergology, Gynecology, Endocrinology and Reproductive Medicine, optimizing and defining the best strategies in each patient.

Keywords: Estrogen, Progesterone, Hypersensitivity, Sex Hormones, Desensitization.

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE – Anti-inflamatórios não esteróides

APC– Células apresentadoras de antigénios

DIU – Dispositivo intrauterino

COC – Contraceptivos orais combinados

DAIP – Dermatite Autoimune à Progesterona

DAIE – Dermatite Autoimune aos Estrogénios

DC – Célula dendrítica

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FIV – Fertilização *in vitro*

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas

HsP – Hipersensibilidade a progesterona/progestagénios

HsE – Hipersensibilidade a estrogénio

IgE – Imunoglobulina E

IM – Intramuscular

IFN- γ – Interferão gama

FSH – Hormona folículo-estimulante

Fc ϵ RI – Recetores IgE de alta afinidade

LH – Hormona luteinizante

LNG – Levonorgestrel

MHC – Complexo major de Histocompatibilidade

RH – Reação(ões) de hipersensibilidade

RE – Recetores de estrogénios

RP – Recetores de progesterona

sIgE – Imunoglobulina E específica

SERMs – Moduladores seletivos do recetor do estrogénio

SIU – Sistema intrauterino

SPM – Síndrome pré-menstrual

THS – Terapêutica Hormonal de Substituição

Th – Células T *helper*

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TRA – Técnicas de reprodução assistida

INTRODUÇÃO

As diferentes formas de apresentação clínica da hipersensibilidade a estrogénios e progesterona constituem uma patologia com uma importância fulcral em Medicina, quer pelo número crescente de doentes, quer pela necessidade de uma adequação às novas abordagens terapêuticas e ao rigor que deve estar subjacente ao estudo e diagnóstico clínico-laboratorial nestes doentes.

A alergia a hormonas sexuais é reconhecida como síndrome clínica há quase um século. (1) A expressão “Hipersensibilidade a estrogénios e progesterona” aplica-se a uma reação de hipersensibilidade (RH) a estrogénio e progesterona endógenas (ciclo menstrual ou gravidez) e/ou exógenas (qualquer fonte de estrogénio e progesterona que não ocorra naturalmente). (2, 3) Na medicina da reprodução, trata-se ainda de uma entidade bastante subvalorizada e com importantes implicações em mulheres de idade reprodutiva. (1, 2, 4, 5)

A hipersensibilidade ao estrogénio e progesterona está intimamente relacionada com a fisiologia do sistema reprodutor feminino. (4) Ao longo do tempo diferentes grupos de pesquisa em todo o mundo ressaltam a forte conexão existente entre queixas cíclicas relacionadas com o ciclo menstrual e RH a hormonas sexuais, como síndrome pré-menstrual (SPM). A positividade dos testes cutâneos a uma ou mais hormonas sexuais femininas foi confirmada em 91% casos de mulheres com SPM. (1, 6) Algumas mulheres relatam ainda aparecimento de surtos cíclicos cutâneos nos dias precedentes a cada menstruação, sugerindo uma forte associação com as hormonas sexuais. (7)

Além disso, identificou-se que esta condição clínica pode explicar um grande espectro de síndromes e *outcomes* reprodutivos, como síndromes de dor cíclicas e infertilidade inexplicada. (1, 6, 8-10).

Frequentemente, as RH afetam mais do que uma hormona sexual e testes cutâneos positivos simultaneamente para estrogénio e progesterona já foram anteriormente descritos. (1, 6) A hipersensibilidade à progesterona (HsP) é a mais frequentemente relatada, mas também existem síndromes de hipersensibilidade associadas somente à exposição ao estrogénio (HsE), menstruação e lactação. (4, 11)

Tratando-se de uma entidade nosológica muitíssimo rara é expectável dispormos de escassos estudos epidemiológicos em larga escala avaliando a incidência e prevalência. (4) É listada pelos Institutos Nacionais da Saúde (NIH) como uma doença rara, que significa menos de 200.000 casos relatados. No entanto, a sua prevalência

exata ainda é desconhecida. (12) Existem menos de 200 casos de HsP relatados através da literatura médica, sendo que a maior série de casos indica apenas 24 casos de HsP num intervalo de tempo de 10 anos. (2, 13)

Dado o incremento paulatino da utilização destas hormonas na contraceção (13, 14), técnicas de reprodução assistida para a infertilidade ou redução do risco de aborto (8, 15) e terapêutica hormonal de substituição (THS) na menopausa, pode-se prever que haja uma maior incidência e prevalência no futuro. (2, 12, 15, 16)

A maioria dos casos ocorre quase exclusivamente em mulheres em idade reprodutiva, predominantemente entre a menarca e a menopausa. (2, 4, 14), com alta prevalência durante a terceira década de vida. (13) Este facto relaciona-se com a máxima exposição hormonal endógena que ocorre durante o ciclo menstrual, gravidez, parto e puerpério. (2, 17) Por outro lado, em cerca de metade dos casos relaciona-se com a exposição hormonal exógena prévia, e não necessariamente com as flutuações hormonais endógenas. (13)

Existem relatos publicados de HsP em mulheres na pós-menopausa submetidas a THS (desde 1992). (18) Estudos epidemiológicos mostram ainda uma associação com novos diagnósticos de asma após o tratamento hormonal na pós-menopausa com estrogénio com ou sem progestativos. (11, 19) Há um relato único num indivíduo do sexo masculino, com o uso de substâncias sintéticas exógenas contendo progesterona. (20) Porém, não estão publicados casos resultantes de terapia hormonal em transgéneros. (2)

A fisiopatologia é ainda desconhecida, atribuindo-se sobretudo uma etiologia multifatorial dada a heterogeneidade de desencadeantes e manifestações clínicas. (2)

A hipersensibilidade a estrogénios e progesterona pode ser a causa da manifestação de urticária na dermatite autoimune à progesterona (DAIP) e dermatite autoimune a estrogénios (DAIE). Inicialmente foi proposto tratar-se de um distúrbio autoimune desencadeado pela exposição hormonal endógena. No entanto, como estudos recentes têm demonstrado, existe pouca evidência que suporte uma fisiopatologia autoimune, sugerindo-se que a heterogeneidade de sintomas resulte de RH tipo I e IV, mediadas preponderantemente por respostas Th-2, apoiadas por respostas positivas nos testes cutâneos. (11-13)

A hipersensibilidade a estrogénios e progesterona está associada a um espectro de manifestações cutâneas e/ou sistémicas com envolvimento multiorgânico, que segue um curso temporal imprevisível, com remissões e recorrências relacionáveis com as

flutuações dos níveis de hormonas endógenas ou de exposição a hormonas exógenas. (1, 4, 12)

A relação temporal entre a exposição hormonal endógena e/ou exógena e o aparecimento dos sintomas é determinante para o diagnóstico. (2) A confirmação desta entidade está assim dependente de uma história clínica compatível e da comprovação de alergia hormonal. (16) A disponibilidade limitada aos testes *in vivo* ou *in vitro* tornam a confirmação deste diagnóstico um enorme desafio. (12)

Neste contexto, as modalidades terapêuticas utilizadas anteriormente para controlo sintomático e intervenções cirúrgicas não são suficientes, dada a variabilidade da sua eficácia. Atualmente, estão disponíveis protocolos de dessensibilização hormonal que representam a opção mais promissora para mulheres com planos reprodutivos. Foram descritos protocolos de dessensibilização por via intradérmica, intravaginal, intramuscular (IM) e oral. (6, 8, 12, 13, 21)

A abordagem mais eficaz poderá estar dependente no futuro de uma maior investigação nesta área, atendendo às lacunas ainda existentes no conhecimento da sua fisiopatologia. (1)

A articulação multidisciplinar de clínicos, Imunoalergologistas, Dermatologistas, Endocrinologistas Reprodutivos, Imunologistas, Ginecologistas e Obstetras é o resultado da extrema versatilidade desta patologia, multidisciplinar e multissistémica, sendo que a conclusão desta revisão traduz esse compromisso. (1, 12)

Neste contexto, pretendeu-se com este trabalho, realizar uma revisão crítica atualizada da literatura científica disponível referente à hipersensibilidade a estrogénios e progesterona. Para além disso, reuniu-se informação desde as funções das hormonas sexuais femininas aos aspetos fisiopatológicos, clínicos e diagnósticos dos diferentes tipos de RH bem como as diferentes estratégias de tratamento atualmente existentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, foi realizada uma pesquisa e seleção de artigos na plataforma *de dados Pubmed (NCBI)* que decorreu entre Março de 2019 e Novembro de 2019, com o objetivo de efetuar uma análise bibliográfica relativa ao tema.

Como abordagem inicial, foi utilizada a equação de pesquisa (“hypersensitivity”[Mesh] AND (“progesterone”[Mesh] OR “estrogens”[Mesh])), tendo-se dado primazia aos artigos publicados entre o ano de 2009 e 2019, redigidos em língua inglesa. Desse levantamento obteve-se um total de 114 artigos que incluíam artigos de revisão, revisões sistemáticas, meta-análises e artigos científicos. Posteriormente, foi efetuada a leitura integral dos artigos e uma seleção dos mesmos tendo em conta a sua relevância científica e atualização. Foram excluídos dados repetidos ou artigos que não se enquadravam no âmbito da revisão, permanecendo 31 artigos incluídos. Neste âmbito, procedeu-se à realização de pesquisas adicionais dirigidas aos subtemas abordados. Nesse contexto, foram cruzados os termos Mesh “progesterone” e “estrogens” com os termos “dermatitis”, “desensitization”, “intrauterine devices”, “pregnancy”, “infertility”, “fertilization *in vitro*”, “hormone replacement therapy”, “transgender”, “menopause”, de forma a introduzir outros artigos importantes que pudessem não estar incluídos na pesquisa inicial. Desta pesquisa resultaram em 28 novos artigos. Foram também consideradas, pela sua relevância ao tema, 23 referências bibliográficas resultantes das pesquisas anteriores e outras publicações científicas, incluindo artigos prévios ao período definido entre 2009 e 2019.

Para complementar a informação recolhida, foi também consultado o *website atsjournals.org* onde se pesquisou o termo “transgender”, que resultou na inclusão de um outro artigo.

Finalmente, foram adicionadas 3 referências em língua portuguesa, nomeadamente 2 normas da Direção-Geral da Saúde (DGS) e um consenso da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, perfazendo um total de 86 referências que constituíram a base da redação desta revisão.

RESULTADOS

1. Fisiologia, produção e ação das hormonas sexuais femininas

1.1 Ciclo menstrual, gravidez, climatério

O sistema reprodutor feminino sofre ciclicamente um conjunto de alterações resultantes das interações coordenadas entre o hipotálamo, hipófise e ovários. A regulação do ciclo menstrual (*Figura 1*) resulta das interações decorrentes entre a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) proveniente do hipotálamo, as gonadotrofinas hipofisárias e respetivos recetores no ovário. As variações dos níveis de estrogénio e progesterona regulam uma multiplicidade de processos tais como, o ciclo menstrual, gravidez, puerpério e climatério. (3)

Para a compreensão do ciclo menstrual normal, é útil dividi-lo em três fases: a fase folicular (dias 1 a 9), a ovulação (dias 10 a 14) e a fase luteínica (dias 15 a 28). Por convenção, o ciclo menstrual começa no 1º dia de uma menstruação e termina no dia antes da menstruação seguinte. A sua duração é variável, embora a mediana da duração dos ciclos menstruais regulares seja de 28 dias. Nos anos que se seguem à menarca e antecedem a menopausa, os ciclos são habitualmente mais longos, devido sobretudo à maior frequência de ciclos anovulatórios. O primeiro dia da menstruação é considerado o início da fase folicular, durante a qual ocorre a estimulação dos folículos ovários, sendo o estrogénio a hormona predominante. É seguida pela fase ovulatória, quando o ovócito é libertado do ovário e ocorre um pico dos níveis de estrogénio. A fase lútea começa logo após a ovulação, e o folículo, agora denominado corpo lúteo, secreta grandes quantidades de progesterona. Os níveis de progesterona começam a aumentar em torno das 24 a 48 horas antes da ovulação. Atingem o pico em torno dos dias 20 a 21 de um ciclo menstrual de 28 dias e os seus valores retornam ao nível basal 1 a 2 dias após o início da menstruação. Essas alterações são geradas pelas gonadotrofinas hipofisárias, hormona folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH). O oócito é viável apenas por aproximadamente 24 horas sem fertilização. Se a fertilização ou a implantação do oócito fertilizado não ocorrer dentro de 2 semanas, o corpo lúteo degenera, resultando numa queda acentuada dos níveis de estrogénio e progesterona. Essa queda faz com que o revestimento uterino se desprenda, resultando em menstruação. (3, 4, 13)

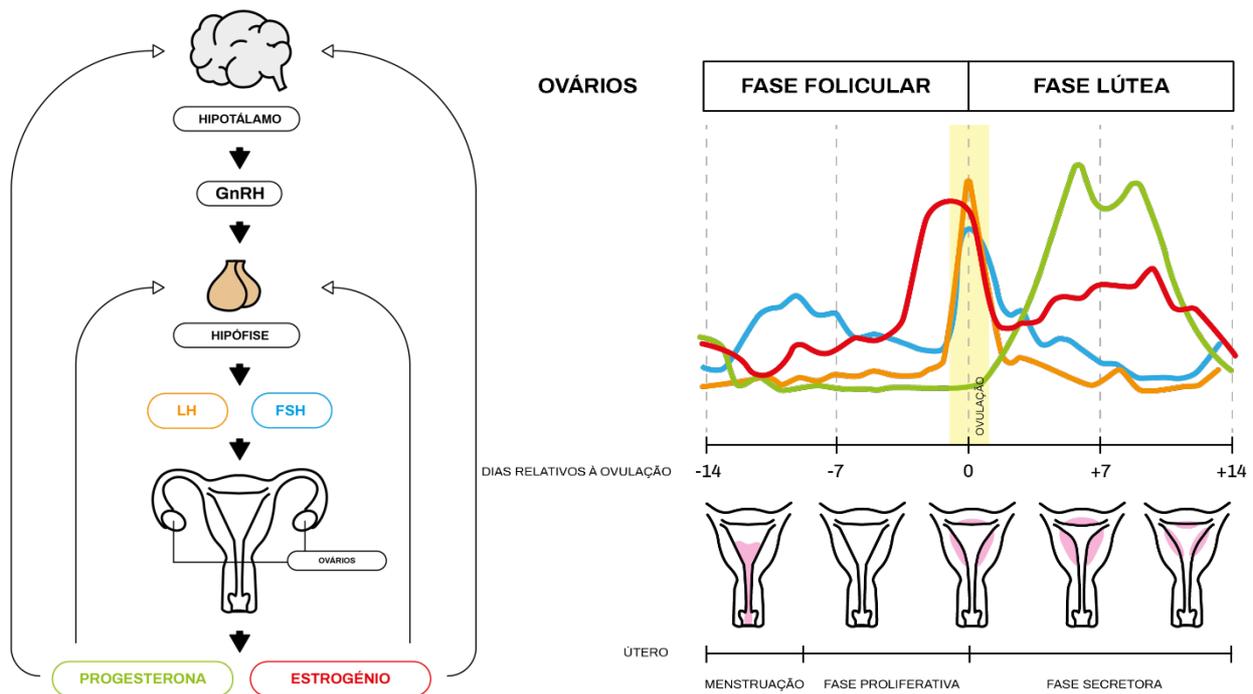


Figura 1. O ciclo menstrual. FSH, hormona folículo-estimulante; GnRH, hormona libertadora de gonadotrofinas; LH, hormona luteinizante. Adaptado de *Buchheit et al.* (11)

A gravidez está associada a várias alterações no sistema endócrino, que são adaptações normais e necessárias para o adequado desenvolvimento fetal. (22) A hormona gonadotrofina coriônica (β hCG) é libertada, permitindo que o corpo lúteo continue a produção de estrogénio e progesterona até que a esteroidogénese da placenta esteja bem estabelecida. A placenta, uma vez formada, produz a maioria dos estrogénios e progesterona necessários ao suporte da gravidez. Por outro lado, a resposta imune materna é atenuada para facilitar o desenvolvimento da embriogénese. (2-4)

Os níveis séricos de estradiol e progesterona aumentam gradualmente durante o segundo e terceiro mês de gravidez e continuam a ser secretados em grandes quantidades pela placenta até o momento do parto. (23) Durante o período do puerpério, os níveis hormonais reduzem-se acentuadamente para o estadió de pré-gravidez. (3)

O climatério corresponde à transição entre a fase reprodutiva, com o regular funcionamento do ciclo menstrual para o seu termo absoluto, já sem folículos funcionais. Com frequência está associado a um conjunto de sinais e/ou sintomas que no seu conjunto caracterizam a “síndrome do climatério”. Compreende três fases (pré, peri e

pós-menopausa) cuja individualização não é linear. A menopausa ocorre com a última menstruação, sendo um verdadeiro biomarcador da transição da plena capacidade reprodutiva para a senescência ovárica. Habitualmente ocorre entre os 45 e 55 anos. A pré-menopausa inclui toda a idade fértil até à menopausa. A pós-menopausa é o período que se inicia com a última menstruação. A perimenopausa/transição menopáusica é um período de tempo variável, entre 4 a 8 anos, que engloba até um ano após a menopausa. (24)

1.2 Estrogénio e Progesterona

As hormonas esteróides são caracterizadas por uma estrutura básica comum formada por um sistema de quatro anéis com 17 átomos de carbono. De acordo com o número de átomos de carbono, os esteróides sexuais são divididos em três grupos: progestinas, caracterizadas por 21 átomos de carbono; andrógenos, por 19 átomos de carbono e estrogénios, caracterizados por 18 átomos de carbono. O colesterol, mais propriamente a pregnenolona, é o precursor comum de todas as hormonas esteróides. (25)

Os estrogénios e progesterona são hormonas endógenas que atuam essencialmente nos órgãos reprodutores, e também noutros órgãos e sistemas tais como o cardiovascular, o musculoesquelético, o imune, o gastrointestinal, entre outros. (1, 5)

O estrogénio mais potente no ser humano é o 17β -estradiol, seguido da estrona e do estriol. O estradiol é o estrogénio predominante na mulher em idade fértil e é produzido principalmente pelos ovários. O nível estradiol circulante varia ao longo do ciclo menstrual normal sendo mais elevado a meio do ciclo. Na pós-menopausa, os níveis de estradiol diminuem e a estrona torna-se o estrogénio predominante nesta fase. A confirmação de que os principais sinais e sintomas do climatério resultam do declínio na produção de estrogénios, levou à sua utilização como agente terapêutico. (24)

A progesterona é um importante intermediário na produção de outros esteróides endógenos tais como androgénios, corticosteróides e neuroesteróides. Assim, é a principal hormona sexual esteróide endógena, com uma ampla variedade de funções metabólicas e fisiológicas relacionadas com o ciclo menstrual, gravidez, embriogénese e lactação. Dos seus efeitos fisiológicos mais importantes destacam-se as alterações do endométrio necessárias para a implantação na parede uterina, a diminuição da contractilidade do músculo liso uterino e a inibição da lactação durante a gravidez. (2, 4, 11, 25)

Além das funções reprodutivas, as hormonas sexuais femininas possuem propriedades anti-inflamatórias e desempenham um papel fulcral nas respostas imunes mediadas por linfócitos T. (2, 11, 25) Assim, as hormonas sexuais atuam como importantes moduladores do sistema imunitário. Estas hormonas, ao contrário das masculinas, têm sobretudo uma função imunoestimuladora. As células T helper (Th) desempenham diferentes papéis na imunidade adaptativa, podendo ser principalmente mediadas por respostas Th-1 ou Th-2. Os efeitos do estrogénio e da progesterona em mulheres parecem estar associados ao estímulo de respostas Th-2 e a uma regulação positiva da atividade das células associadas nomeadamente, células B, macrófagos alternativamente ativados, células dendríticas (DCs) convencionais, eosinófilos e basófilos. Por outro lado, são suprimidas respostas Th-1 e Th-17 e células associadas (células NK e células T citotóxicas). (26)

Os estrogénios aumentam a libertação de histamina mediada por imunoglobulina E (IgE), por mastócitos, tal como reduzem o metabolismo da bradicinina endógena, um importante mediador vasoativo dependente do sistema das cininas. Em sentido inverso a progesterona tem efeitos opostos. (27, 28)

1.3 Modos de ação

Tem-se observado um aumento constante e incessante de várias pesquisas em todo o mundo, com o objetivo de conhecer de forma mais alargada os diferentes padrões de distribuição celular dos recetores das hormonas esteróides. Através dos respetivos recetores, as hormonas sexuais influenciam a função e a atividade das células imunes observando-se diferenças significativas e individuais na defesa imunitária. (1)

O estrogénio e progesterona modulam os seus efeitos através da ligação a recetores expressos na superfície de uma ampla variedade de células, induzindo diretamente a expressão génica ou a ativação de cascatas de sinalização na superfície das células. Estes recetores são expressos por vários tipos de células imunes, incluindo células imunes adaptativas e células críticas ao sistema imune inato, nomeadamente as DCs apresentadoras de antigénios. (29)

O modo de ação do estrogénio é essencialmente genómico, mediado por recetores de estrogénios (RE) nucleares. Estes recetores são proteínas com alta afinidade e especificidade para os estrogénios. Foram identificados dois tipos de recetores, o RE- α e RE- β . O estradiol e estrona circulam parcialmente ligados à globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG) e nestas circunstâncias são biologicamente inativos. Os estrogénios livres entram passivamente nas células, onde se ligam aos recetores

nucleares específicos, exercendo a sua função em cada órgão. Estes recetores apresentam uma diferente distribuição nos tecidos, o que pode explicar a sua diversidade de ações. Alguns efeitos dos estrogénios parecem envolver uma ação direta na membrana plasmática em vez de uma modulação genómica. Como estes efeitos rápidos ocorrem sem interação dos RE são designados “não genómicos”, contudo os sinais iniciados por estes mecanismos resultam de uma regulação de genes e de fatores de transcrição nucleares facilitadores de microRNAs efetores. Foi identificada uma família de recetores transmembranares da proteína G que são os responsáveis pela resposta direta da membrana às hormonas esteróides. Quanto aos progestativos, o seu modo de ação é essencialmente genómico, mediado por recetores de progesterona (PR). Existem duas isoformas: o RP- α e o RP- β .(24) O efeito estimulador do LH na produção de progesterona e secreção pelo corpo lúteo é mediado por um recetor de membrana acoplado à proteína G. (23)

Múltiplos estudos demonstram a presença de recetores de estradiol (RE- α e RE- β) e progesterona (RP- α e RP- β) em mastócitos humanos e em ratinhos. Em mastócitos humanos, foi demonstrado a expressão de mRNA do recetor RE- α , mas não do RE- β . Além disso, confirmou-se que o 17 β -estradiol resultou numa rápida ativação dos mastócitos, que é inibida pelo tamoxifeno, um antagonista do RE. É importante salientar, que os mastócitos derivados da medula óssea isolados de um rato com recetor RE- α não sofreram o processo de desgranulação em resposta ao tratamento com 17 β -estradiol, indicando que o seu efeito é mediado pelo recetor RE- α . Além disso, o tratamento *in vitro* das linhagens mastocitárias humanas com concentrações fisiológicas de estradiol e progesterona resultou num aumento da libertação de β -triptase, um marcador de serina proteinase presente em mastócitos. Porém investigações relativas aos efeitos da progesterona e estradiol nos mastócitos são necessárias para entender melhor a fisiopatologia na hipersensibilidade hormonal. (2, 11, 30)

Em 2019, um grupo de investigadores comparou a imunorreatividade do RE- β , expresso na pele com a expressão noutras doenças cutâneas inflamatórias tais como, dermatite atópica e psoríase. Os resultados sugerem que a inflamação é capaz de induzir a expressão deste recetor RE- β nos pequenos vasos dérmicos, promovendo a secreção de moléculas pró-inflamatórias, eosinófilos, linfócitos e outras moléculas inflamatórias capazes de alterar a resposta inflamatória durante o período menstrual e consequentemente o desenvolvimento de dermatite de estrogénio bem como modificar outras doenças cutâneas pré-existentes. No entanto, ainda não se conhecem quais os principais *triggers* de regulação positiva do RE- β . Para além disso, também se desconhece a razão para a dermatite estrogénica ocorrer apenas em certos indivíduos.

Sugere-se que pode ser atribuída à modificação da sinalização do RE- β por certas citocinas pró inflamatórias e/ou polimorfismos genéticos, como acontece com outras doenças não dermatológicas. No entanto são necessários mais estudos para esclarecer este ponto no futuro. (7, 31)

O tegumento cutâneo é particularmente sensível aos efeitos das hormonas sexuais, sendo que tanto os queratinócitos, como os fibroblastos e macrófagos da pele têm recetores para o estrogénio e progesterona. Estudos de imuno-histoquímica com foco na expressão destes recetores podem ajudar na sua compreensão. (14, 32)

1.4 Tipo de estrogénios e progesterona e vias de administração

O 17 β -estradiol é o estrogénio ativo mais importante na mulher em idade reprodutiva. A administração por via oral necessita de ser micronizada para a sua melhor absorção. Pode ainda ser utilizado por via transdérmica, percutânea, intranasal (não comercializado em Portugal) e vaginal. O valerato de estradiol atua como um pró-fármaco do estrogénio natural. Os estrogénios equinoconjugados podem ser administrados por via oral e vaginal. Não são comercializados em Portugal de forma isolada. O estriol é apenas utilizado na forma tópica, visto tratar-se de um metabolito com fraca atividade sistémica. O etinilestradiol é um derivado sintético do 17 β -estradiol e integra a maioria das formulações dos contraceptivos combinados. (24)

Há evidências de que não apenas os estrógenos endógenos exercem efeitos em doenças alérgicas, mas também que compostos exógenos com atividade estrogénica (xenoestrogénios) também podem desempenhar um papel na asma e em outros distúrbios alérgicos. Os estrogénios ambientais agem como estrogénios "imperfeitos" em vários sistemas orgânicos. Isso pode, pelo menos em parte, ocorrer através das formas de membrana de recetores de estrogénio, que atuam por via de sinalização não-genómica. (33)

As hormonas bioidênticas, isto é, que possuem uma estrutura molecular igual às que são naturalmente produzidas pelo corpo humano, designam uma variedade de preparações hormonais que incluem estradiol, estrona, estriol e progesterona. São amplamente utilizadas como parte da THS, bem como para o tratamento de alguns distúrbios do sistema endócrino. Os fitoestrogénios são compostos derivados de plantas que possuem efeitos estrogénicos e anti estrogénicos, tendo como principal função redução dos sintomas da menopausa. (24)

Os progestogénios pertencem a um grupo de hormonas esteróides que incluem a progesterona e progestinas. De notar, na literatura sobre HsP, fontes de progesterona endógena, exógena e progestinas (sintéticos) são frequentemente agrupados como "progesterona". No entanto, a nível molecular, estes compostos diferem. (5, 11, 13) As progestinas são produzidas adicionando moléculas ao esqueleto básico carbono-21 ou modificando a estrutura das suas cadeias laterais. A maioria das progestinas sintéticas é derivada de 19-nortestosterona, 17- α -hidroxiprogesterona ou 17-acetoxiprogesterona. (11, 25).

Existem pelo menos 20 tipos de progestativos no mercado, incluídos numa variedade de métodos contraceptivos diferentes. Os principais constituintes da contraceção hormonal combinada são o etinilestradiol, o valerato de estradiol (também utilizado na contraceção na perimenopausa) e progestativos. As vias de administração incluem a oral, transdérmica e o anel vaginal, sendo a oral a mais utilizada. Relativamente à contraceção progestativa, as principais vias são a oral, injetável – *Depot* e subcutânea. Neste grupo também se inclui a contraceção de emergência. Outros métodos são os sistemas de longa duração hormonal, designados sistemas intrauterinos com levonorgestrel (SIU-LNG). (24, 34, 35) Estes métodos largamente utilizados são compostos por estruturas quimicamente distintas da progesterona endógena, e que ainda assim podem funcionar como tal. (5)

2. Mecanismos de hipersensibilidade às diferentes hormonas sexuais

Os mecanismos fisiopatológicos exatos da hipersensibilidade a estrogénios e progesterona permanecem pouco conhecidos, tendo em conta o quadro clínico variado e os resultados dos exames complementares de diagnóstico, evidenciados em vários estudos citados na literatura. Em particular, as diferentes respostas observadas após o teste intradérmico parecem indicar algumas divergências etiológicas, sendo provável que existam vários mecanismos responsáveis pelo desencadear da alergia hormonal, atribuindo-se então uma etiologia multifatorial. (1, 2, 36)

2.1 Distúrbios imunológicos

Em termos gerais, os sintomas podem resultar de mecanismos de hipersensibilidade do tipo I, III e IV após uma provável exposição prévia hormonal, como evidenciado em cerca de metade dos casos por testes cutâneos positivos com as respetivas hormonas. (4, 13)

Na literatura são descritos mecanismos semelhantes aos observados na hipersensibilidade a fármacos. O papel fisiopatológico dos anticorpos IgE, das células T, das DCs e uma resposta celular inadequada a citocinas ou células *natural killer* (NK) constituem o cerne de estudo. (1, 11, 37, 38)

2.1.1 Ativação do sistema adaptativo

As respostas adaptativas incluem 2 fases distintas: a sensibilização e exposição. Durante a sensibilização ocorre a ativação e proliferação clonal de linfócitos T específicos que podem diferenciar-se em células efetoras de hipersensibilidade ou estimular a resposta de linfócitos B e anticorpos. Na fase de exposição, estão envolvidos mecanismos efetores dos diversos tipos de hipersensibilidade que podem causar respostas imediatas e/ou tardias ou ultra tardias. (39)

A resposta de linfócitos T é estimulada quando células apresentadoras de antígenos (APC), em particular DCs e macrófagos, apresentam na sua superfície moléculas do complexo major de Histocompatibilidade (MHC) acopladas com peptídeos para os quais os linfócitos T possuem recetores específicos. Os peptídeos antigénicos ligam-se às moléculas do MHC-II na superfície das APC e são transportados posteriormente para os gânglios linfáticos, onde determinam uma ligação efetora a células T *naïve* e que posteriormente induzem diferentes tipos de células efetoras (Th-1, Th-2, Th-17, etc.) ou induzem tolerância através da indução de células T reguladoras e ativando posteriormente uma resposta imune. O estrogénio afeta a expressão de citocinas e apresentação de antígenos em DCs e macrófagos. A ligação do estrogénio aos recetores de membranas celulares das APC pode regular a polarização e função e consequentemente a fagocitose e apresentação antigénica. As DCs iniciam as respostas imunes específicas intimamente relacionadas com respostas do tipo CD4 + Th-2. O papel dos ligandos do recetor de estrogénio depende do ambiente de citocinas extracelulares. Os mesmos tipos de células podem responder de maneira distinta ao estradiol ou antagonistas dos RE. Os macrófagos são outra classe importante de APC envolvidos na resposta imune por indução de intolerância oral ou sensibilização alérgica. Como tal, identificou-se que o estrogénio tende a estimular a migração de macrófagos. (40)

A interação entre linfócitos T CD4+ ativados e linfócitos B que apresentam o seu antígeno específico induz a proliferação clonal de linfócitos B e produção de anticorpos secundários específicos, obedecendo a sinais análogos de especificidade, co-estimulação e diversificação funcional permitindo a mudança de classe de imunoglobulinas. (39-41)

Fan et al. sugerem que o efeito imunorregulador do estrogénio nas células T depende da concentração e dos subtipos de recetores. Ambos os RE nucleares e de membrana regulam o mecanismo dos linfócitos T de diferentes formas e os múltiplos efeitos na imunidade Th também varia com o tipo de célula imune ou modelo animal utilizado. Para além disso, acrescentam que o estrogénio pode afetar a maturação das células B e a produção e secreção de anticorpos através de efeitos no desenvolvimento e maturação das células T supressoras e células Th *in vivo*. Em conclusão, os efeitos do estrogénio na fase de sensibilização parecem ser cruciais e extremamente complexos. Portanto, novas investigações serão necessárias para melhor compreensão da etiologia das doenças alérgicas e outros distúrbios imunológicos a partir da perspetiva de sinalização do RE. (40)

2.1.2 Mecanismos efetores – tipos de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo I, “imediate” ou “alérgica”

Ocorre após ligação do antígeno a anticorpos específicos da classe IgE localizados na superfície de mastócitos e basófilos induzindo a sua desgranulação e libertação de mediadores pré formados, causadores dos sintomas imediatos (histamina, triptase, etc.), ou formados “de novo” (leucotrienos, TNF- α , etc.), de que resultam na resposta tardia imunoalérgica. Além dos mastócitos e basófilos, os eosinófilos e neutrófilos também podem estar envolvidos. A produção de IgE específica (sIgE) ocorre após um contacto prévio hormonal e o desenvolvimento de plasmócitos produtores de sIgE que se liga a recetores IgE de alta afinidade (Fc ϵ RI) nos mastócitos/basófilos (fase de sensibilização). Após a fase de sensibilização e produção da resposta secundária IgE, o contacto subsequente com o antígeno desencadeia reações rápidas ou “imediatas”. A reação resultante é uma RH imediata geralmente observada dentro de 20-30 minutos e concomitantemente uma resposta imunoinflamatória celular designada por fase tardia que ocorre numa fase posterior, após a 4-8^a hora. (9, 39, 41)

Vários estudos sugerem que o estrogénio e compostos estrogénio-*like* ligam-se a RE para estimular a via de sinalização do cálcio e, assim, induzir desgranulação de mastócitos. É ainda de salientar, que os poluentes ambientais estrogénicos induzem uma libertação rápida, dose-dependente, de β -hexosaminidase em mastócitos, enfatizando o papel dos estrogénios no aumento da libertação mediada por IgE. (40)

Pensa-se que a maioria das formas de hipersensibilidade hormonal resulte de uma RH imediata, mediada por IgE. Assim, após exposição hormonal exógena, por exemplo, em tratamentos de contraceção hormonal ou de infertilidade, vêm a ser produzidos

anticorpos de sIgE. (2, 4, 16) É possível que estas moléculas exógenas possam ser reconhecidas como estranhas pelo sistema imunológico, pois são derivadas da modificação das cadeias laterais. Por sua vez, podem ser suficientemente diferentes da hormona endógena para provocar a produção de anticorpos. Uma vez formada a sIgE, posteriormente se expostos via endógena e/ou exógena ocorre uma RH imediata pela ligação cruzada de anticorpos IgE na superfície dos mastócitos e/ou basófilos, com consequente desgranulação e libertações de mediadores. (2, 4, 8, 13, 21)

A positividade de testes cutâneos com as respetivas hormonas observadas em estudos anteriores apoia a hipótese mais provável de um mecanismo imediato. (2, 13, 15) Outras evidências são observadas em ensaios funcionais de ativação de mastócitos e basófilos. (2, 4)

Um grupo de investigadores relata um caso de anafilaxia com evidência de um teste cutâneo positivo para progesterona e um nível elevado de triptase sugerindo uma resposta mediada por IgE. (15)

O facto das manifestações cutâneas apresentarem melhoria após tratamento com anti-histamínicos apoia também a hipótese de ser uma condição mediada por IgE. Por outro lado, a insuficiente resposta a estes fármacos de controlo sintomático observada em certos doentes sugere envolvimento de outros mediadores, designadamente, mediadores derivados de mastócitos pré formados tais como, poliaminas armazenadas em grânulos, proteoglicanos, proteases, enzimas lisossómicas e citocinas. Além disso, a ativação do FcεRI pode estimular a síntese de novo de mastócitos e a libertação de outros mediadores, incluindo citocinas, prostaglandinas e espécies reativas de oxigénio. (42, 43)

Reações de hipersensibilidade do tipo III, “por imunocomplexos”

Ocorre pela ligação de anticorpos da classe IgG (e raramente IgM) a antígenos solúveis formando “imunocomplexos” circulantes, os quais, se em grande quantidade, se depositam. A constelação de sintomas é determinada pelo local da deposição do complexo imune. Os imunocomplexos em excesso causam inflamação (vasculite) e dano de tecidos e órgãos por dois mecanismos principais: reconhecimento por recetores Fc de neutrófilos, macrófagos, mastócitos e outros leucócitos, levando à sua ativação e ativação da via clássica do complemento e produção de C5a. (39, 41)

Existem relatos publicados de doentes com anticorpos IgG específicos para progesterona. (2, 5, 11) A ligação de IgG à 17-hidroxiprogesterona foi identificada no soro de uma paciente com exantemas perineais e orais cíclicos, durante a fase lútea do

ciclo menstrual. (44) Outro caso descreve a detecção de imunocomplexos no soro após prova com medroxiprogesterona numa paciente com eritema multiforme cíclico durante a fase lútea do ciclo menstrual. (45) No entanto, a presença de IgG anti-progesterona não foi bem caracterizada, e é possível que indivíduos assintomáticos possuam este anticorpo circulante sem manifestações clínicas. (4, 15) Para além disso, não é detetado em todas as pacientes, explicando apenas parcialmente a patogénese desta patologia. (46) Técnicas de imunofluorescência direta podem ser úteis em biópsias confirmando a vasculite mediada por imunocomplexos. (47)

Reações de hipersensibilidade do tipo IV, “tardias”, “retardadas” ou “celulares”

Estes tipos de reações incluem respostas mediadas por vários tipos de linfócitos T, envolvendo frequentemente a pele (um órgão do sistema imune associado às mucosas (MALT) pelo que estão presentes células residentes relevantes neste mecanismo, nomeadamente linfócitos T e células de Langerhans) e podem originar sintomatologia grave e fatal. De acordo com o tipo de citocinas produzidas pelos linfócitos T e com o tipo de células efetoras, as reações de tipo IV dividem-se em: IVa – mediadas por células com fenótipo Th-1 produtoras de IFN- γ e TNF- α , com ativação de monócitos/macrófagos; IVb – mediada por células Th-2 produtoras de IL4//IL5//IL13 com recrutamento e ativação de eosinófilos; IVc – são mediadas por linfócitos T CD4+ e CD8+ com capacidade citotóxica, podendo causar reações ligeiras, como o exantema maculopapular, ou reações graves com destruição tecidual extensa, como a síndrome de Stevens-Johnson. Neste tipo de hipersensibilidade os próprios linfócitos T são as células efetoras, através da expressão de FasL e da produção de granzimas, perforina e granulicina e IVd – mediadas por linfócitos produtores de CXCL-8/GM-CSF com recrutamento de neutrófilos originando reações pustulosas estéreis. (39, 41)

Vários estudos apontam para um mecanismo autoimune mediado por linfócitos Th-1 direcionados a progesterona endógena. Nas mulheres submetidas a progesterona exógena antes do diagnóstico de DAIP, as células Th-2 e IgE podem também desempenhar um papel importante. (48)

Esta hipótese, em parte, pode explicar as erupções vesiculares observadas em certos doentes, apoiada por estudos que demonstraram o papel da progesterona na modulação de células Th-2 através de recetores acoplados à proteína G. Além disso, estas reações podem ocorrer através da ativação de um recetor de membrana de progesterona α em células CD8 +. (12, 15, 49, 50)

Este mecanismo caracterizado por um padrão de libertação de citocinas do tipo Th, foi demonstrado através da realização de testes *in vitro* com o aumento da libertação de interferão pelos linfócitos. Como tal, sugerem a existência de uma RH tardia ou mediada por células, nomeadamente citocinas do tipo Th-1. Outros investigadores, correlacionaram a presença de manifestações cutâneas de DAIP com níveis aumentados de eosinófilos. (12, 23).

A evidência de hipersensibilidade tardia é suportada por reações tardias ao teste de picada, testes intradérmicos hormonais (2) e por testes epicutâneos de contacto, também designados por testes *patch* (51).

Embora classicamente relacionada com RH tipo I, a IgE pode também alterar a função das células T através do envolvimento do recetor de alta afinidade nas DCs sugerindo a contribuição da IgE no desenvolvimento de uma RH do tipo IV em certos casos. A capacidade da IgE contribuir para diferentes tipos de RH (isto é, imediata e tardia) pode explicar a natureza polimórfica observada, como por exemplo, através da presença de eritema *gyratum* e urticária. (42)

Foram observadas nas lesões cutâneas da DAIE, células de Langerhans e DCs ativadas, sugerindo que estas últimas possam estar envolvidas nos mecanismos imunológicos desta doença. (38) Além disso, nas DCs humanas, *in vitro*, observou-se que o estrogénio e a progesterona regulam a produção aumentada de IL-10. (6, 26)

Outros mecanismos imunoinflamatórios celulares

Também foram descritas reações graves relacionadas com a exposição hormonal ao progestogénio, consistentes com a síndrome de Stevens–Johnson, o que reforça ainda mais um mecanismo mediado por células. (52)

Um grupo de investigadores relata um caso de uma mulher de 50 anos de idade, em que descrevem uma RH tardia à progesterona sob tratamento com ciclosporina. O resultado negativo no primeiro teste intradérmico com medroxiprogesterona, juntamente com a reação tardia positiva observada 3 semanas após a interrupção do medicamento, apoia a hipótese de que, neste caso, o mecanismo patogénico depende de uma RH tipo IV, mediada por células T. Convém realçar que a ciclosporina inibiu o teste intradérmico, mas não foi capaz de controlar os surtos. Neste caso, a exposição a progesterona endógena revelou ser um estímulo imunológico provavelmente mais forte do que a concentração intradérmica de progesterona. (53) Todavia, outros relatos descrevem RH tardia. (36)

Doença autoimune

Níveis mais altos de anticorpos IgG, IgM e IgE específicos para estrogénio e progesterona foram observados em doentes com distúrbios dependentes do ciclo menstrual. Um possível mecanismo envolvendo anticorpos autorreativos com vários isotipos de imunoglobulina deve ser tido em consideração, como também é observado para outros distúrbios autoimunes. Assim, também anticorpos citotóxicos, bem como ativação de células efectoras podem estar implicadas. (1)

2.2 Distúrbios não imunológicos

Segundo *Itkenson et al.*, o aumento da sensibilidade à autoimunidade, observada principalmente em mulheres pós-púberes, é secundário à ativação de mastócitos pelas hormonas, provavelmente através da desgranulação de mastócitos por estrogénios. (6)

Complementarmente, existem muitos relatos de desenvolvimento espontâneo de hipersensibilidade hormonal endógena sem um desencadeante associado, nas quais os recetores de mastócitos podem desempenhar um papel importante. (2)

Foi proposto que em doentes com sintomas sugestivos de hipersensibilidade imediata e testes por picada negativos para progesterona e estrogénios, estas hormonas desempenhem um papel na modulação da reatividade dos mastócitos e/ou basófilos, causando a sua ativação e conseqüente libertação de mediadores. (6, 11) Contudo e embora tenha sido demonstrado que os mastócitos expressam recetores de progesterona e estradiol, o efeito da ativação direta das hormonas nos mastócitos ainda não foi bem clarificado. (4, 8, 23)

No entanto, *Slater et al.* estudaram o efeito do estrogénio e da progesterona na libertação de histamina pelos basófilos e concluíram que nenhum deles influencia a sua libertação. Demonstraram também que os mastócitos estarão mais provavelmente envolvidos nos processos de anafilaxia, no entanto, dada a dificuldade em purificar os mastócitos cutâneos teciduais não conseguiram avaliar todos os efeitos das hormonas *in vitro*. (11, 54)

2.3 Outros mecanismos

Efetivamente, segundo *Nguyen et al.* 35,96% não relatam qualquer história de exposição hormonal prévia. (14) Um mecanismo proposto para explicar este fenómeno é a existência de reações cruzadas a outras hormonas esteróides, estruturalmente

semelhantes às hormonas endógenas. Assim, reações cruzadas com glicocorticóides (cortisol) e mineralocorticóides (aldosterona) estão em discussão como possíveis desencadeantes. No entanto, esta hipótese é menos provável, pois vários estudos demonstram que alguns casos podem ser tratados, com sucesso, com corticosteróides. (1, 2, 11, 12, 15, 55)

É possível, que algumas mulheres possuam níveis mais baixos de tolerância imunitária e desenvolvam uma resposta inflamatória à medida que os níveis de hormonas aumentam em certos estados fisiológicos ou após exposição exógena. Isso pode, em certa medida, explicar as variações nas apresentações clínicas e as diferentes respostas nas diversas modalidades terapêuticas. (3, 14, 15, 23, 36)

Uma outra hipótese em casos sem exposição hormonal prévia, sugere que resulta de uma reação cruzada entre a hormona endógena e a circulação de anticorpos formados contra outros potenciais antígenos como, por exemplo, uma infecção viral, um medicamento ou um determinado alimento. Consequentemente, a ligação a recetores cutâneos e da mucosa oral resultam em inflamação e manifestações cutâneas. (15, 56, 57)

2.4 Classificação da hipersensibilidade hormonal

Em 2016, *Foer et al.*, numa série de 24 casos sugerem uma classificação para a apresentação da HsP baseada na via de exposição. Trata-se de uma ferramenta prática para o seu diagnóstico que pode ser usada em diferentes especialidades para categorizar os fenótipos da doença. Este sistema de classificação facilita o diagnóstico precoce, dando maior valorização às exposições ao invés dos sintomas, que podem ser bastante heterogêneos e inespecíficos. Para o efeito foram considerados 2 fenótipos distintos, designadamente: 1) endógena/ primária, observada em 42% dos casos; e 2) exógena/ secundária, em 58% dos casos. Este último grupo pode ainda se subdividir em duas formas distintas, a primeira que inclui os doentes que anteriormente toleravam menstruação e, em alguns casos gravidez, mas que desenvolveram sintomas somente após exposição hormonal exógena e a forma "mista", que inclui pacientes previamente sensibilizados e que mais tarde reagem a estímulos endógenos e /ou exógenos. (13)

Em 2018, o mesmo grupo de investigadores reformulou esta classificação dividindo-a em 3 fenótipos distintos, conforme se pode constatar na Tabela 1. (2) Um sistema alternativo de classificação, baseado no mecanismo de RH (imediate ou tardio), também pode ser considerado no futuro, pois 50% dos pacientes apresentaram resultado

positivo no teste cutâneo, indicando sensibilização IgE e envolvimento de mastócitos. (13)

Tabela 1. Classificação da apresentação da hipersensibilidade a estrogénios e progesterona. THS, terapêutica hormonal de substituição. Adaptado de *Foer et al.* (2)

Classificação	Trigger ou Desencadeante	Timing dos sintomas
Endógena	Menstruação Gravidez	Sintomas peri-menstruais Início durante a gravidez e pode persistir no pós-parto
Exógena	Suplementação hormonal (contraceção hormonal, tratamentos de fertilidade, THS, tratamentos hormonais em transexuais)	Início após exposição hormonal exógena
Mista	Suplementação hormonal (contraceção hormonal, tratamentos de fertilidade, THS, tratamentos hormonais em transexuais)	Início após exposição hormonal exógena, mas persiste com sintomas peri-menstruais e/ou na gravidez

Fatores desencadeantes endógenos

Existem vários relatos de mulheres que nunca foram expostas a estímulos exógenos, mas apenas respondem às concentrações hormonais produzidas endogenamente, sendo o principal objeto de estudo nos primeiros anos. (2, 15)

A HsP pode ser desencadeada pela exposição endógena à progesterona, secretada pelo corpo lúteo, durante a fase lútea do ciclo menstrual, ou pelo corpo lúteo e/ou placenta durante a gravidez. (2, 4, 11) Numa revisão da literatura que inclui 89 doentes com HsP, 73% relatam a presença de sintomas relacionados com o ciclo menstrual e 14,6% na gravidez. (14)

No caso da HsE, há um relato de uma mulher com duas crises de dermatite em cada ciclo menstrual consistente com o duplo pico de níveis séricos de estrogénio que ocorrem durante a ovulação e na fase pré-menstrual. Desta forma, admite-se que a sensibilidade ao estrogénio seja dose-dependente. A elevação e queda da concentração sérica de estrogénio na ovulação é abrupta, portanto, a concentração não permanece suficientemente alta para induzir reações alérgicas persistentes. (10, 58)

A hipersensibilidade e outras doenças relacionadas com uma resposta imune aberrante são mais comuns na gravidez, caracterizada pela presença de uma exposição elevada

a hormonas sexuais femininas. A recetividade uterina, a implantação e uma conseqüente gravidez bem-sucedida dependem da harmoniosa regulação da resposta imune. (9, 37) Este ponto deve ser considerado por obstetras que submetem certas doentes a tratamentos empíricos com suplementos hormonais para suporte da gravidez e prevenção de parto prematuro. (9, 59)

No entanto, há uma relação ambígua desta patologia com a gravidez. A gravidez pode desencadear, agravar ou melhorar os sintomas de hipersensibilidade hormonal. (2, 11) Por um lado, está descrita uma melhoria espontânea, parcial ou total, durante a gravidez ou durante o parto. Estão também descritos na literatura casos em que se iniciou de novo na gravidez, associada ou não a aborto espontâneo, com subseqüentes recorrências pré-menstruais. (37, 59) Noutras doentes, verificou-se o início da doença no período intra/pós-parto. (14, 17)

Vários investigadores sugerem que a melhoria da doença cutânea durante este período ou no período pós-parto, tal como noutras doenças alérgicas, está relacionada com a imunossupressão relativa materna ou com o aumento gradual nos níveis de hormonas, que ocorre paulatinamente durante a gravidez, e que poderia atuar como “método dessensibilizante”. (2, 11, 60, 61) Por outro lado, o seu início ou agravamento na gravidez poder-se-ia dever ao aumento dos níveis de progesterona sérica produzidos pela placenta, associado a uma quebra na tolerância imunitária. Esta coexistência de padrões sintomatológicos completamente distintos, em relação à gravidez, sustenta também a hipótese da existência de múltiplos mecanismos na base desta patologia. (2, 11)

Fatores desencadeantes exógenos

As RH a hormonas exógenas normalmente associam-se à administração exógena a progesterona, nomeadamente em tratamentos de contraceção hormonal ou de fertilidade e, neste caso, não se relacionam necessariamente com o ciclo menstrual. (4, 11) Até há data, poucos casos de HsP exógena foram relatados. (15)

Em 2015, numa extensa revisão de 89 casos de HsP em 66 publicações, apenas 44,95% dos casos refere exposição hormonal exógena. (14) A maioria das mulheres tem exposição hormonal exógena prévia muitos anos antes do início das lesões cutâneas. (36)

Em 2018, um grupo de investigadores levou a cabo um estudo retrospectivo de pacientes com diagnóstico de HsP exógena no período decorrido entre 2011 e 2016, com o objetivo de investigar as manifestações clínicas. Das nove pacientes que tinham HsP

exógena, seis foram previamente expostas a progesterona para reduzir o risco de abortamento e três para TRA. Assim concluiu-se que as características clínicas da HsP exógena foram semelhantes às RH do tipo I, mas estas tenderam a desenvolver-se mais tarde e não responderam a anti-histamínicos ou esteróides. Este início tardio dos sintomas pode ser devido à latência entre a exposição hormonal e a produção de IgE. Além disso, nem sempre ocorreram sintomas peri-menstruais, o que sugere que existem outras RH e outros mecanismos não completamente definidos à progesterona exógena. (15)

Embora seja mais comum o desenvolvimento de RH após a fertilização *in vitro* (FIV), considerando os níveis supra fisiológicos de progesterona, as reações aos contraceptivos orais combinados (COC) não são menos comuns, apesar das menores doses de progesterona na sua composição. (62) Num relatório de 24 casos de HsP, 58% das doentes apresentaram sintomas após exposição prévia à progesterona exógena, 25% eram especificamente secundários à exposição a COC e outros 25 % no contexto de FIV. (13)

As principais fontes de exposição à progesterona incluem contraceção progestativa injetável ou contraceptivos derivados de fontes de soja, inhame ou animal, normalmente utilizadas na FIV, bem como progestinas sintéticas derivadas do carbono 21 (como o acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol e nomegestrol) e compostos de 19-nortestosterona (isto é, noretindrona, acetato de noretindrona e levonorgestrel) frequentemente usados como contraceção de emergência, contraceção hormonal combinada e dispositivos intrauterinos (DIUs) de conteúdo hormonal. (13) Outras fontes incluem anéis vaginais, sistemas subcutâneos, transdérmicos e preparações com depósitos de ação prolongada. (1, 62)

Kanninen et al., descrevem o caso de uma jovem de 20 anos, exposta a progesterona vaginal durante a gravidez para prevenção de parto pré-termo, que desenvolveu uma RH a progesterona com resolução após suspensão do tratamento. *Bandino et al.*, descrevem outro caso após o uso de caproato 17- α -hidroxiprogesterona intramuscular numa grávida de 30 anos. (63, 64)

Todos os profissionais de saúde, devem estar cientes que mesmo intervenções médicas de rotina podem ter complicações potencialmente fatais relacionadas com RH. Um caso relata uma mulher de idade fértil, submetida a inserção de um SIU-LNG para contraceção hormonal que desencadeou uma reação de urticária aguda duas horas após a respetiva aplicação. (65)

O uso de DIUs para contraceção tem aumentado nos últimos anos. No entanto, o DIU não é comumente incluído nas listas de medicamentos ou reportado pelas doentes, a menos seja especificamente questionado. Além disso, geralmente ocorre amenorreia (70%) com esses sistemas, portanto, os sinais cíclicos clínicos de hipersensibilidade hormonal estão ausentes. *Wunschel et al.*, apresentam uma série de 7 casos retrospectivos de urticária crónica inexplicável, para as quais o DIU era a principal causa suspeita. Estes incluem 5 casos de SIU-LNG, 1 caso de DIU de cobre e 1 de anel vaginal de etonogestrel e etinilestradiol, demonstrando o papel dos DIUs, principalmente o SIU-LNG, como causa de urticária e angioedema, mas também a variabilidade da resposta ao tempo de exposição e de remoção destes dispositivos. Dos 6 que optaram pela remoção do DIU, 3 tiveram resolução completa dos sintomas de urticária após a sua remoção. Além disso, especula-se que exista um limiar de tolerância à progesterona e, quando os níveis aumentam acima do seu limiar fisiológico, podem desencadear uma resposta imunoinflamatória. A natureza de libertação prolongada do levonorgestrel pode igualmente desempenhar um papel determinante na sua fisiopatologia, pois pode estar relacionada com a libertação variável de hormonas ao longo dos 5 anos de exposição. (66)

Outros investigadores relatam o início desta doença após uma interrupção médica da gravidez com o mifepristone, tendo este provocado um aumento da sensibilidade à progesterona endógena. (23)

A exposição a xenoestrogénios e desreguladores endócrinos como valerato de estradiol, atrazina e bisfenol A, amplamente utilizados na indústria alimentar e de plásticos, podem ter efeitos adversos preocupantes na função reprodutiva e no desenvolvimento de hipersensibilidade hormonal. *Itkenson et al.*, realizaram um modelo laboratorial com ratos para o estudo da HsE exógeno em abortos recorrentes. Nesse modelo, um estrogénio sintético – valerato de estradiol – foi usado como desregulador endócrino. Para além das implicações no desenvolvimento reprodutivo em gestações posteriores, demonstrou-se, que a via de administração do valerato de estradiol influencia a sua eficácia como desregulador endócrino. Quando o valerato de estradiol é absorvido a nível cutâneo, a apresentação a células imunocompetentes aumenta o seu potencial como desregulador endócrino. (1, 37)

Outras fontes exógenas de estrogénios são os fitoestrogénios, estruturalmente semelhantes ao estrogénio endógeno e naturalmente presente nos grãos de soja e fitatos, bem como outras plantas com atividade estrogénio-like. (42)

Um grupo de investigadores relata um caso de uma mulher de 43 anos submetida a THS que continha estrogénio oral. Tendo em conta os riscos associados a esta terapia foi aconselhada a substituir por um sistema terapêutico transdérmico, que desencadeou prurido intenso em poucas horas após a aplicação. Sintomas semelhantes foram descritos para um spray transdérmico. O teste *patch* confirmou uma RH tardia ao tratamento tópico. Todavia, ainda não é claro como é que algumas mulheres toleram a administração sistémica a hormonas sexuais, mas desenvolvem RH com aplicação tópica. Uma teoria explicativa desta situação reside no mecanismo de como as DCs cutâneas apresentam as hormonas às células T. (38, 51)

Há um único relato publicado de um homem com hipersensibilidade manifestada por dermatite generalizada, pruriginosa, eritematosa e morbiliforme ao acetato de megestrol, uma forma sintética oral ativa de progesterona usada para estimulação do apetite e ganho de peso em doentes em estádios de caquexia. (4, 15, 20)

Mais recentemente, os transexuais representam um grupo elegível na atualidade já que frequentemente recorrem à utilização de tratamentos hormonais. Neste contexto, em 2018, um grupo de investigadores estudou a prevalência de asma em 7210 indivíduos com disforia de género e 490 submetidos a cirurgia de reatribuição sexual. Neste caso foi demonstrado que o *status* transgénico está associado a um risco significativo mais elevado de asma ao longo da vida, tendo-se observado tanto para transexuais masculinos-femininos como femininos-masculinos. (67) A terapia estrogénica geralmente consiste em 17- β estradiol, administrado por via oral/sublingual, transdérmica, subcutânea e intradérmica. Anteriormente, eram utilizados outros estrogénios, incluindo etinilestradiol e estrogénios conjugados. Terapias adjuvantes podem ainda ser consideradas tais como por exemplo, progesterona ou seus análogos como o acetato de medroxiprogesterona. (68, 69) Assim, tratamentos em transexuais com altas doses de hormonas sexuais de uso *off-label*, frequentemente administradas por via transdérmica, podem representar um risco para o desenvolvimento de hipersensibilidade hormonal, mesmo que os sintomas alérgicos não estejam até ao presente a ser relatados como possíveis efeitos colaterais desses tratamentos. (1, 68)

A atopia e história familiar não são consideradas fatores de risco, embora haja um relatório publicado de três irmãs com HsP. (61, 70) *Foer et al.* relatam história de atopia (asma, eczema e alergia alimentar/ambiental) em 46% dos doentes incluídos no estudo. (13) Estudos genéticos dos alelos HLA podem explicar uma possível ligação de desequilíbrios familiares nesta doença. (14)

3. Clínica das diferentes expressões de hipersensibilidade a hormonas sexuais

As diversas formas de apresentação clínica da hipersensibilidade a estrogénios e progesterona ocorrem mais frequentemente em mulheres em idade reprodutiva e pré-menopáusicas. (4, 13, 47, 62) Os sintomas podem regredir ou persistir na menopausa, (5) tendo já sido relatadas hipersensibilidades cíclicas em mulheres na pós-menopausa, após o início da THS. (18, 53)

Uma revisão recente da literatura, de 89 casos e uma grande série de 24 casos, indicam como idade média de início os 27,3 anos (entre os 12 a 47 anos) e 29,7 anos (13 a 48 anos), respetivamente. (13, 14) A idade das doentes depende sobretudo da via de exposição hormonal. A maioria dos casos desencadeados por hipersensibilidade hormonal endógena surge em jovens, ao contrário da exógena, que apresentam sintomas na faixa dos 30 anos. (15)

Como não existem estudos prospetivos longitudinais, a história natural não está bem definida. A remissão espontânea do quadro está descrita em poucos casos durante períodos breves de amenorreia, gravidez, após o início da menopausa ou mesmo em doentes que não efetuaram qualquer terapêutica e que mantêm ciclos ovulatórios normais. (2, 11, 46) No entanto, há relatos de pacientes acompanhados a longo prazo que não apresentam qualquer remissão dos sintomas ou até mesmo agravamento no decurso da sua evolução. (11, 36, 71)

Assim, a heterogeneidade da exposição hormonal e dos sintomas da hipersensibilidade hormonal ressaltam a importância de uma história e exame físico sistemáticos, imprescindível como ponto de partida para um correto enquadramento diagnóstico e terapêutico. (5)

3.1 História clínica

A avaliação muito atenta destas doentes é determinante e deverá incluir, naturalmente, uma história clínica detalhada, exaustiva e frequente em observações subsequentes. A história clínica é atualmente o *gold standard* para o diagnóstico. (16) Durante a anamnese deve-se estabelecer o espectro e a temporalidade dos sintomas (2), nomeadamente: o início dos sinais/sintomas alérgicos relacionados com a fase lútea/folicular do ciclo menstrual ou com a exposição hormonal exógena e a correlação da resolução dos mesmos durante ou logo após a interrupção do fluxo menstrual. (4, 11, 16) Deve ainda proceder-se a uma investigação pormenorizada da história

ginecológica/obstétrica da mulher (menstruação, número de gestações, partos, abortos e tratamentos de FIV). (5) Como observado em muitos casos na literatura, é fundamental questionar sobre possíveis comorbilidades, tais como rinite alérgica e asma, já que são achados favoráveis ao diagnóstico. (8, 21, 71, 72) Outras condições clínicas subjacentes podem explicar os sintomas e devem ser excluídas, incluindo a urticária idiopática, dermatite de contacto alérgica, dermatite atópica (4, 11) bem como alergia a certos alimentos ou medicamentos. (16) É necessário um inquérito aprofundado dos antecedentes medicamentosos para diagnóstico diferencial com outras síndromes de hipersensibilidade imediata ou tardia, bem como o consumo de plantas medicinais com atividade hormonal, estrogénio ou progesterona-*like*. (2, 5) Além disso, a história clínica deve considerar outras possíveis causas com relação temporal com a fase lútea, como o uso pré-menstrual de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (4, 11, 48) para excluir outras reações, tais como, a erupção medicamentosa fixa. (56)

Relativamente ao grupo dos transexuais, a terapia hormonal é um passo importante no processo de transição de género. Como tal, a avaliação médica deve igualmente incluir uma história médica detalhada, incluindo o uso de hormonas fora das intervenções médicas tradicionais. Assim, os antecedentes médicos devem concentrar-se em questões que podem aumentar os riscos associados ou que podem ser exacerbados pela terapia hormonal. (69)

A colaboração do doente é imprescindível, não só no esclarecimento do interrogatório clínico, como também na determinação das condições que o próprio reconhece como fatores indutores, determinantes ou condicionantes da doença. Importa salientar, que na maioria das vezes alguns fatores são desvalorizados ou não são reconhecidos como relevantes, mas que para o clínico são nucleares para um diagnóstico correto e eficaz. Desta forma, solicitar registos escritos com os designados “diários menstruais” são fundamentais para estabelecer eventuais situações ou condicionantes que facilitam a investigação. (5)

O início dos sintomas depende sobretudo da fonte hormonal, endógena ou exógena. Para as RH hormonais endógenas, a natureza cíclica da reação em relação ao ciclo menstrual é um importante critério de diagnóstico. Os sinais e sintomas da HsP ocorrem durante a fase lútea do ciclo menstrual, quando os níveis de progesterona atingem um pico máximo, geralmente 3 a 10 dias antes do início da menstruação. Os sintomas típicos desaparecem nos primeiros 1-2 dias após a menstruação, com regressão completa ou parcial do quadro. (4, 7, 14, 16)

De acordo com um estudo prévio sobre HsP, 75% dos sintomas surgem na semana anterior à menstruação quando o desencadeante é endógeno ou misto. (13) Noutro estudo, 83,08% desenvolveram novas lesões em menos de dez dias antes do início da menstruação. Os sintomas ocorreram em 6,15% no primeiro dia da menstruação/meio do ciclo, apesar de 4,62% dos casos apresentaram sintomas contínuos. (14)

A principal característica da HsE endógeno é o surto pré-menstrual cíclico, com rápida resolução das erupções dentro de alguns dias após a menstruação. Geralmente os sintomas tendem a regredir com a menopausa. (7, 10)

Relativamente à exposição hormonal exógena verificou-se que a latência média para o início dos sintomas foi de 5,8 dias (num intervalo de 1 a 11 dias). (15)

O padrão de aparecimento dos sintomas pode ser mais difícil de determinar em mulheres com ciclos menstruais irregulares, principalmente devido à dificuldade em estabelecer uma correlação entre os sintomas e o aumento dos níveis hormonais, já que podem apresentar ciclos menstruais mais curtos ou mais longos. (73) Ciclos com mais de 45 dias tendem a ser anovulatórios ou oligo-ovulatórios e, portanto, é improvável que haja um aumento capaz de provocar RH. Assim, outras etiologias devem ser consideradas nestas doentes, tratando-se o seu diagnóstico de um grande desafio. (2, 4) De salientar, que estas pacientes apresentam um risco acrescido de hipersensibilidade devido à exposição exógena hormonal utilizada na regulação do ciclo menstrual. Além disso, outras mulheres podem apresentar episódios de hemorragias uterinas anormais e, conseqüentemente, as RH ocorrerem noutras fases do ciclo menstrual. (5, 11)

3.2 Exame físico

No espectro clínico da hipersensibilidade hormonal têm sido reconhecidos uma multiplicidade de morfologias, com gradientes de gravidade, apresentação ou duração distintos. (13, 73) A gravidade dos sintomas varia de ligeira, com lesões quase indetetáveis, sem conseqüências significativas na vida da paciente, a moderados ou até quadros mais severos, com morbidade significativa, sendo que já foram reportados casos com reações anafiláticas. (1, 57, 71, 73-75)

Dependendo do mecanismo subjacente, o quadro clínico resultante pode variar. Parece lógico suspeitar de um processo mediado por IgE como causa para o rápido aparecimento de uma reação de urticária. Por outro lado, reações eczematosas, lesões

vasculíticas e reações sistêmicas inflamatórias podem indicar o envolvimento de células T como células efectoras primárias. (1, 48)

Neste sentido, as manifestações clínicas podem ser divididas em sinais/sintomas cutâneos e extra cutâneos, conforme demonstrado na Tabela 2. (4, 5, 11) Este último grupo pode ainda subdividir-se em manifestações respiratórias e sistêmicas. (2, 11)

Os sintomas cutâneos são predominantes, sendo a urticária a manifestação cutânea mais frequente, em cerca de metade dos casos. (14) Numa revisão recente da literatura, em 113 pacientes com HsP via endógena e/ou exógena, 102 (90%) apresentaram urticária e/ou angioedema, 71 (63%) apresentavam dermatite (incluindo eczema e/ou erupção maculopapular), 15 (13%) apresentaram erupções vesículo bolhosas, 10 (9%) apresentaram eritema multiforme, dois (2%) apresentaram púrpura/petéquias e menos de 1% (1 paciente cada) tiveram erupção medicamentosa fixa e estomatite. (2, 13, 14) Outro estudo baseado na exposição hormonal exógena, demonstrou que os sintomas predominantes foram a urticária e o eritema, sendo que a anafilaxia foi apenas detetada num caso. (15)

O envolvimento mucoso é menos comum (76), inclui prurido vulvovaginal, edema labial (5) e estomatite. (2, 12, 52)

As reações sistêmicas são mais raras e destacam-se pela sua maior gravidade. Os sintomas cutâneos podem ou não acompanhar o quadro anafilático. Sintomas gastrointestinais (diarreia e perda de peso) são raríssimos (1,12%), não existindo relatos de sintomas gastrointestinais isolados (GI) nem de sintomas cutâneos e GI sem envolvimento respiratório. (2, 14)

Tabela 2. Manifestações clínicas da hipersensibilidade ao estrogênio e progesterona. (1, 2, 4, 11, 13, 16, 52, 62, 76, 77)

Cutâneas		Urticária
		Erupção vesículo bolhosa
		Eritema multiforme
		Eczema
		Erupção maculopapular
		Erupção papulovesicular/vesiculopustular
		Petéquias/Púrpura
		Erupção medicamentosa fixa
		Síndrome de Steven–Johnson
		Eritema anular <i>centrifugum</i>
		Telangiectasia
		Hiperpigmentação
		Foliculite
		Estomatite
		Disidrose palmoplantar
		Dermatite herpetiforme
		Hirsutismo
		Acne
Extra cutâneas	Respiratórias	Sinais de dificuldade respiratória ¹
		Asma
		Broncospasmo
	Sistêmicas	Prurido
		Angioedema
		Dor
		Perda de peso
		Diarreia

De acordo com esta grande diversidade de sintomas, uma revisão bibliográfica recente sobre DAIP refere que quase metade dos doentes avaliados apresentaram um envolvimento generalizado de três ou mais áreas corporais. As lesões podem ser localizadas (48,31%) ou generalizadas (46,07%). (14) O tronco e os membros são os locais mais frequentemente afetados (76), apesar de existirem descrições de casos que envolvem as mãos/pés (36, 77), a face, a mucosa oral/orofaringe, os lábios, região genital e perineal (14, 61, 63, 76).

¹ Tosse, sibilos, dispneia, entre outros.

De salientar que, até ao presente, poucos casos foram apresentados como erupção medicamentosa fixa. (56, 60, 75, 78) Do ponto de vista histológico, a maioria é compatível com reações adversas a medicamentos (RAM). (60)

A hipersensibilidade às hormonas sexuais esteróides, também pode estar associada a várias outras manifestações clínicas, tais como dismenorrea, SPM, asma menstrual, enxaqueca menstrual, mastalgia, rinite, cefaleias e artralgia. (1, 6, 37, 60)

Os sintomas associados às alergias hormonais são graves e o impacto na saúde psicológica e física da mulher é importante. (1) *Prieto Garcia et al.* acrescentaram a infertilidade a todas essas apresentações clínicas. (8) A sensibilização a hormonas sexuais tem sido discutida como possível causa de hiperémese gravídica, infertilidade e partos prematuros. (1, 8, 10, 37)

Dada a falta de testes laboratoriais validados, é fundamental para o diagnóstico uma história detalhada, bem como a correlação dos sintomas com as flutuações hormonais cíclicas. (1, 37)

3.3 Diagnóstico diferencial

Frequentemente a hipersensibilidade hormonal é confundida com outras dermatoses de agravamento pré-menstrual o que pode resultar num atraso do diagnóstico, sendo necessário um elevado grau de suspeição para se colocar esta hipótese. Embora se trate de uma condição rara, esta deve ser incluída no diagnóstico diferencial em mulheres com erupção cutânea recorrente, cíclica ou refratária. (73)

O diagnóstico diferencial inclui outras síndromes relacionadas com diferentes hormonas esteróides (anafilaxia catamenial e da lactação) e uma variedade de patologias dermatológicas primárias ou secundárias. As patologias dermatológicas primárias incluem urticária idiopática crónica, dermatite atópica e dermatite de contacto alérgica, ao passo que as secundárias estão relacionadas com medicamentos (mais frequentemente AINEs). (5)

O diagnóstico diferencial com outras patologias cutâneas caracterizadas por surto pré-menstrual como acne, psoríase, dermatite herpetiforme, eritema multiforme, lúpus eritematoso sistémico também deve ser considerado. (36, 48, 77)

Nos casos em que a dermatose está associada a reação anafilática, o diagnóstico diferencial com a anafilaxia catamenial efetua-se primariamente pelo *timing* dos sintomas. Nesta última o quadro acompanha o período menstrual, terminando com a

cessação do fluxo. Postula-se que nestes casos, são os mediadores derivados do endométrio libertados na corrente sanguínea, como prostaglandina F2- α (PGF2- α) ou prostaciclina (PGI2), os responsáveis pela dermatose. (2, 79)

O diagnóstico diferencial a considerar em doentes grávidas com testes cutâneos positivos incluem dermatite de contacto alérgica, pápulas e placas urticariformes e pruriginosas da gravidez (PPUPG) ou erupção polimórfica da gravidez, penfigóide gestacional, prurido da gravidez, bem como erupção atópica da gravidez. (63)

Histopatologia

O espectro das manifestações histopatológicas é igualmente variável. (7, 53) Um grupo de investigadores realizou um estudo com foco nos achados histológicos. O achado histológico mais frequentemente relatado pelos 39 doentes, incluídos no estudo, foi um infiltrado inflamatório perivascular, observado em 72% dos casos. Um infiltrado inflamatório não específico ou intersticial foi descrito em 31% dos casos, sendo exclusivamente linfocitário, ou polimórfico, com eosinófilos (41%) e neutrófilos (21%) e mastócitos (apenas 1 caso). A dermatite de interface foi o segundo achado mais comum, com uma percentagem de 36%, demonstrando dermatite de grau leve a intenso. (80) Como os achados histopatológicos não são patognómicos, a maioria dos casos não requer exame histopatológico. (76, 78)

4. Enquadramento diagnóstico

A abordagem diagnóstica é centrada numa tríade que inclui a história clínica, exame físico e testes diagnósticos específicos. (5) Genericamente, quando existe um alto nível de suspeita clínica de hipersensibilidade a estrogénios e progesterona estão disponíveis testes *in vivo* e *in vitro* e provas de provocação específicas com o alérgico suspeito. (4, 11, 63) Neste contexto, proceder-se-á à descrição das metodologias mais relevantes.

4.1 Testes *in vivo*

Os testes *in vivo* podem ser divididos em testes cutâneos e testes de provocação. Os testes cutâneos visam documentar a presença de uma sensibilização alérgica à respetiva hormona, de acordo com o mecanismo de hipersensibilidade envolvido no processo, enquanto que os testes de provocação, considerados o *gold standard* no diagnóstico, visam confirmar ou excluir a hipersensibilidade hormonal,

independentemente do mecanismo fisiopatológico envolvido. A resposta ao tratamento sintomático empírico também pode ser uma abordagem útil para o diagnóstico. (4)

4.1.1 Testes cutâneos

Os testes cutâneos por sua vez dividem-se em testes por picada/*prick*, intradérmicos e testes epicutâneos/*patch*. (4)

Os testes cutâneos por picada e testes intradérmicos foram sendo utilizados ao longo dos anos para confirmação do diagnóstico tanto para RH tipo I/imediatas, como tipo IV/tardias às respectivas hormonas sexuais. (4, 16) As RH podem ainda desempenhar um papel combinado na patogénese da hipersensibilidade hormonal, podendo ocorrer simultaneamente reacções do tipo I e IV. (47)

No entanto, nem sempre se observou uma resposta positiva no teste cutâneo. Alguns autores sugerem que esta resposta é explicada pelo baixo peso molecular da progesterona e incapacidade de ligação cruzada da sIgE em mastócitos cutâneos. (16, 71)

Itkenson et al. estudaram um grupo de 35 mulheres com diagnóstico confirmado de SPM submetidas a teste de diagnóstico cutâneo hormonal através de injeções intradérmicas de progesterona (P), estradiol (E2), estrona (E1) e estriol (E3). Neste sentido, demonstrou-se uma correlação positiva (superior a 90%) entre a gravidade da SPM e a sensibilidade cutânea às hormonas sexuais. Para além disso, a maioria apresenta mais do que uma única positividade no teste cutâneo, com predominância de dupla positividade para E1 e E2, seguida de dupla positividade para P e E1. (6)

Outro estudo demonstrou uma correlação positiva entre o aborto recorrente primário e a reatividade do teste cutâneo às hormonas sexuais femininas. Este estudo prospetivo incluiu 47 mulheres com dois ou mais abortos consecutivos de etiologia desconhecida e sem antecedentes obstétricos. As leituras dos testes cutâneos imediatas (20 minutos) e tardias (24 horas a 1 semana) de todos os casos foram comparadas com um grupo controlo de 12 mulheres de idade comparável, sem histórico de abortos espontâneos, distúrbios pré-menstruais, gravidez, ou alergia a hormonas sexuais ou doenças autoimunes. Deste modo, RH imediatas a ambas as hormonas foram observadas em metade dos casos. RH tardias foram detetadas para estradiol e progesterona em 68,1% e 72,3%, respetivamente. 55,3% dos casos apresentaram reatividade combinada no teste cutâneo ao estradiol e progesterona. (9)

Apesar da correlação evidente entre aborto espontâneo e hipersensibilidade hormonal, os testes de rastreio/diagnóstico de alergia hormonal não estão incluídos nas diretrizes atuais para acompanhamento sistemático de doentes com abortos espontâneos recorrentes. (1) Contudo, investigadores sugerem a avaliação dessa predisposição individual em gestantes. (59)

Todavia, deve proceder-se à execução dos testes cutâneos (*prick*, intradérmicos e *patch*) com as respetivas hormonas durante a fase lútea do ciclo menstrual (dias 16-20). Como controlo sugere-se a administração simultânea apenas das substâncias transportadoras, sendo que a leitura dos respetivos resultados se verifica após 20 minutos, 24 h, 48h e 7 dias. (1, 8, 9)

Porém, não existe padronização em relação à dose, condições ou à técnica a ser usada na execução destes testes. (60, 71)

Alguns investigadores sugerem a utilização de concentrações de progesterona para teste *prick* de 50 mg/mL, outros utilizam progesterona bioidêntica constituída em óleo de azeitona ou álcool benzílico. (4, 13) Um resultado do teste cutâneo por picada é considerado positivo quando induz uma pápula com diâmetro igual ou superior a 3 mm comparativamente ao controlo negativo com soro salino. (15)

Se o teste *prick* for negativo, procede-se a realização do teste intradérmico, com diluição inicial de 0,05 mg/mL e aumentando gradualmente se negativo com soluções de 0,5 e 5 mg/mL. O uso de formulações injetáveis, como a medroxiprogesterona, para testes cutâneos numa concentração dilucional de 1,5 mg/ml a 10 mg/ml (0,03 cc) suspensa em óleo também tem sido utilizada, todavia, demonstrou causar efeito irritativo. Outros relataram o uso de medroxiprogesterona diluída em solução salina de fenol até um máximo de 2 mg num volume de 20 uL. Normalmente, é considerado um resultado positivo uma pápula de tamanho ≥ 3 mm com eritema concomitante. Recomenda-se o uso de controlo positivo de histamina e controlo negativo com soro fisiológico à semelhança dos testes para aeroalergénios. (4, 15, 54)

Num estudo prévio, o resultado do teste cutâneo foi positivo em 50% dos pacientes, sendo que os restantes 50% tiveram um resultado negativo (17%) ou um resultado não interpretável (33%). De salientar, que neste último grupo, 3 pacientes evidenciaram sintomas respiratórios ou queda do FEV1, das quais duas tinham história de anafilaxia. (13)

No entanto, como a progesterona é insolúvel em água, tem sido exigido o uso de emulsões de óleo ou etanol para a realização dos testes cutâneos. Portanto, na

interpretação dos resultados, é importante o reconhecimento de possíveis resultados, falsos positivos, que possam ocorrer limitando o valor preditivo positivo. Por esse motivo e porque valores preditivos positivos e negativos do teste cutâneo com hormonas sintéticas são difíceis de determinar, não existe padronização dos reagentes. (5, 11, 12, 16) Além disso, enquanto um teste cutâneo positivo confirma o diagnóstico, um teste cutâneo negativo não exclui uma situação de hipersensibilidade. (4)

O teste com progestinas solúveis em água foi proposto como uma alternativa ao teste cutâneo de progesterona. Contudo, existem limitações semelhantes, dados os aditivos às progestinas, como o polietilenoglicol, que também pode causar reações irritantes. Sob estudo de um grupo de investigadores está o possível uso de *depo*-progestinas solúveis em água, o que eliminaria os efeitos irritantes dos métodos atuais. (5)

Testes cutâneos com soro autólogo obtido nas fases folicular e lútea do ciclo menstrual, também foram propostos como uma ferramenta útil de diagnóstico. (1, 4, 11, 61)

As provas epicutâneas com progesterona são consideradas de pouco interesse, apesar de estarem descritos alguns casos em que ocorreu agravamento da dermatose pré-existente, após a realização das mesmas. (4, 12) Contudo, é uma potencial área de investigação, pois é o método ideal para testar RH com perfil celular. (5)

4.1.2 Provas de provocação específicas

As diferentes provas de provocação específicas com preparações hormonais constituem a evidência mais óbvia de hipersensibilidade hormonal.

Para a realização das provas de provocação oral ou intramuscular, atendendo ao efeito prolongado das formulações *Depo* e à possibilidade de reação com o veículo das mesmas, está recomendada a utilização de progesterona aquosa. (66) É considerado um teste positivo quando a injeção intramuscular, ou a toma oral, determinam a reprodutibilidade dos sintomas.

No entanto é importante reconhecer que uma única dose nem sempre provoca sintomas, e, portanto, várias doses podem ser necessárias para produzir os respetivos efeitos. Assim, esta abordagem deve ser criteriosamente selecionada, pois não está isenta de potenciais riscos de morbilidade, já que podem apresentar reações mais graves e prolongadas. (4, 12) Devem ser realizados em ambiente hospitalar e sob monitorização cardiorrespiratória tendo em conta o risco elevado de anafilaxia. (14, 55) Abordagens alternativas devem ser consideradas nestes casos, incluindo teste cutâneo, testes *in vitro*, tratamento sintomático empírico ou dessensibilização hormonal. (4)

Os testes de provocação oral com contraceptivos orais combinados, contendo gestodeno (uma potente progesterona) combinado com etinilestradiol estão descritos na literatura. A maioria das hormonas sexuais não são adequadas para estes testes por conterem um óleo na sua composição capaz de produzir uma reação inespecífica. (81)

Outros testes de provocação foram realizados com acetato de medroxiprogesterona intramuscular e progesterona vaginal. (78, 82)

Deste modo, foi sugerido que uma injeção intramuscular de progesterona em concentrações, entre 12,5 a 25 mg, possa servir como um teste diagnóstico alternativo. (12, 14) Uma prova com progesterona intramuscular leva, geralmente, ao aparecimento de uma erupção cutânea após 6-8 h. (55, 76) No entanto, na sua maioria é um teste frequentemente menos tolerado pelos doentes devido à dor local da injeção. (12)

Os testes de provocação vaginal são realizados na primeira metade do ciclo menstrual, quando os níveis hormonais são mínimos, sendo menos dolorosos e convenientes em relação aos anteriores.(82)

4.2 Testes *in vitro*

Tendo em conta as limitações dos testes cutâneos descritos anteriormente, o desenvolvimento de testes *in vitro* mais precisos ajudariam o imunoalergologista no respetivo diagnóstico, sendo para o efeito documentados vários testes experimentais.(5)

O teste ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), um dos melhores métodos para avaliar a resposta imune mediada por sIgE, sugere resultados promissores pela facilidade de execução e custo relativamente baixo. (4, 11, 12) A disponibilidade deste ensaio poderia evitar, no futuro, a necessidade de provas de provocação específicas. (11)

Um algoritmo de diagnóstico para HsP recentemente proposto por *Li et al.* (12) enfatizou a necessidade de otimizar a sensibilidade e especificidade dos testes *in vivo* ou *in vitro*, com vista à confirmação da sensibilização sIgE à progesterona. Assim, para cumprir essa lacuna, em 2019, *Ghosh et al.* desenvolveram um método ELISA direto para a pesquisa de sIgE. Estes investigadores não correlacionaram os resultados serológicos da sIgE para progesterona com testes cutâneos, dada a natureza irritante bem conhecida destes últimos que dificultariam a interpretação de uma resposta positiva ou negativa. Assim, este ensaio é a opção ideal para o rastreio de doentes com suspeita de HsP mediada por IgE. Os resultados do estudo permitem estratificar o soro de

doentes com suspeita de HsP em 3 grupos, designadamente: positivo alto *versus* positivo baixo; e negativo, baseado nos resultados dos ensaios de inibição ELISA e β -hexosaminidase, respetivamente. Além disso, os resultados do Flow CAST (*Custom Assay/Sample Testing*), um método que avalia por citometria de fluxo a desgranulação basofílica face à exposição do alergénio, neste caso, a hormona, sugerem que o ensaio ELISA tem muito alta sensibilidade (100%) e valor preditivo negativo (100%) e alta especificidade (82%) e valor preditivo positivo (86%). Portanto, poderá ser muito útil no estabelecimento de um diagnóstico de HsP. As limitações potenciais deste procedimento laboratorial podem incluir a presença de reações cruzadas com sIgG para progesterona, que foram minimizadas pela utilização de IgE anti-humana de cabra evitando a ligação à IgG humana. Além do mais, diferenças no momento do ciclo menstrual em que as amostras de soro foram recolhidas e enviadas podem também afetar a resposta positiva alta *versus* baixa à sIgE para progesterona. Como estas variáveis afetam igualmente todas as amostras colhidas é improvável que tenham um efeito significativo nos resultados. Um ponto importante deste estudo é que a maioria dos soros positivos (alto e baixo) foram capazes de demonstrar a sIgE, comprovando a relevância funcional do teste ELISA. Concluíram também não haver diferenças significativas na apresentação clínica entre os 3 grupos, salientando ainda que a consideração em exclusivo dos sintomas parece ser insuficiente para o diagnóstico de HsP, enfatizando ainda mais a necessidade de um teste diagnóstico fiável. Para tal, serão necessários estudos populacionais em larga escala para comprovar esta observação. Assim, os 17 doentes incluídos nesta análise apresentaram todos história clínica compatível, mas apenas 12 demonstraram sIgE positiva para progesterona, sendo que destes apenas 10 obtiveram libertação positiva do mediador. Portanto, tudo isto indica que a história clínica é considerada muito sensível e a utilização de ensaios funcionais para determinar a relevância da resposta a sIgE progesterona parece ser a abordagem mais adequada para esta condição clínica. (16)

A confirmação do diagnóstico poderá ser feita, menos frequentemente, pela pesquisa de anticorpos anti progesterona, através de testes de imunofluorescência direta e indireta de células luteinizantes no corpo lúteo. (36, 63) Testes adicionais para a confirmação da componente imunológica incluem: i) Teste transformação linfocitária (TTL) (81); ii) Teste de desgranulação basofílica (LHR); e iii) Teste celular de libertação de interferon. (15, 17) No entanto, estes testes não são realizados na prática clínica e geralmente não são considerados sensíveis. (12, 63)

Em 2018, um grupo de investigadores realizou um TTL para medroxiprogesterona e estradiol que evidenciou proliferação aumentada para medroxiprogesterona *in vitro*,

embora negativa para estradiol. Estes utilizaram um controlo com 10 doentes saudáveis e outros 10 com atopia. Convém realçar, que o teste TTL tem como objetivo a deteção de uma resposta proliferativa de linfócitos quando expostas ao alergénio.(81)

Bernstein et al. descrevem um teste de desgranulação basofílica numa doente com história de anafilaxia recorrente, urticária cíclica, angioedema e dermatite. Para tal, realizaram teste cutâneo *prick* com progesterona, 5 β -pregnenediol, estradiol e noretindrona. O facto de que tanto a progesterona, quanto o seu principal metabolito, o 5 β -pregnenediol, induzirem níveis muito mais altos de libertação de histamina (86% e 67%, respetivamente) sugere que a resposta anafilática original à noretindrona no contraceptivo oral combinado levou a uma sensibilidade cruzada endógena à progesterona em maior grau do que o sintético de progestina em si. Além disso, a inibição quase completa (94%) da histamina libertada, induzida por progesterona pelo inibidor competitivo da progesterona – a mifepristona –, a uma concentração de 10 nmol/mL sugere a sensibilização cruzada dos recetores intracitoplasmáticos e nucleares da progesterona e do recetor de membrana IgE. (11, 71) Outros investigadores utilizaram o teste celular de libertação de interferon para avaliar a atividade das células T relacionadas com a progesterona. Este estudo *in vitro* sugere a existência de uma RH mediada por células, com libertação de citocinas do tipo Th-1. (4, 5, 11, 12)

4.3 Algoritmo clínico-diagnóstico

De seguida apresenta-se um algoritmo clínico-diagnóstico sugerido para a investigação dos casos suspeitos de hipersensibilidade a estrogénios e progesterona (Figura 2), com base em estudos anteriores. (5, 13)

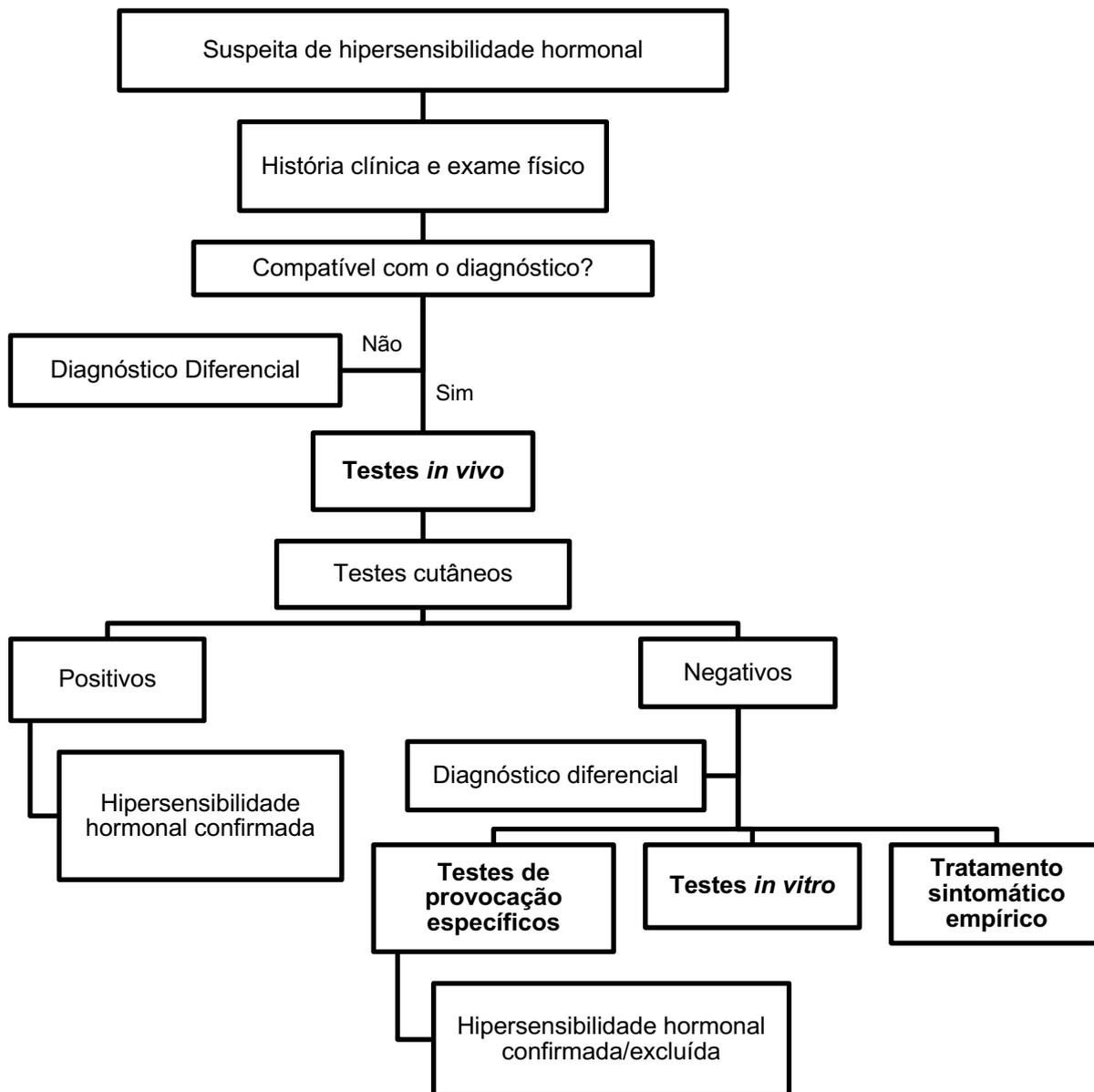


Figura 2. Algoritmo clínico-diagnóstico sugerido para investigação dos casos suspeitos de hipersensibilidade a estrogénios e progesterona.

5. Enquadramento terapêutico

A hipersensibilidade a estrogénios e progesterona pode decorrer de forma imprevisível tanto no que concerne à evolução das crises como na resposta à terapêutica. Estão descritos na literatura vários casos em que, após um período de terapia bem-sucedida, se verificou uma remissão completa, mesmo após a interrupção da medicação, apesar de outros melhorarem espontaneamente sem qualquer terapêutica. Os casos

reportados demonstram-nos também que não é fácil o respetivo tratamento, sendo o grande número de tratamentos disponíveis reflexo da fraca eficácia de cada terapêutica individual.

Foer et al. demonstraram que 92% dos casos apresentavam melhoria dos sintomas com terapêutica médica, dos quais 46% através de terapêuticas não invasivas. Outros necessitaram de medicamentos com efeitos adversos inaceitáveis a longo prazo ou ooforectomia. (13)

Em 2015, *Nguyen et al.*, resumem as diferentes modalidades terapêuticas descritas na literatura. O controlo da doença foi definido como a resolução de lesões antigas e a diminuição do número e gravidade das novas lesões/ sintomas com terapia, a remissão parcial foi a ausência de recorrência com a terapia e a remissão completa foi a ausência de doença com tratamento. Assim, comprovou-se que dos 86 pacientes com registo clínico de progressão da doença, a maioria alcançou remissão parcial (30,3%) e completa (30,3%). Quatro pacientes que alcançaram remissão completa não foram submetidos a nenhum tratamento e tiveram remissão espontânea. Foram observadas recorrências da doença em 12,3% e o controlo da mesma foi obtido em 23,6%. (14)

5.1 Tratamento médico

Se o teste cutâneo for negativo, um diagnóstico alternativo deve ser considerado. No entanto, se não houver uma causa alternativa para os sintomas do doente, o diagnóstico deverá ser baseado na sua história clínica. Assim, estes doentes devem ser tratados como se de hipersensibilidade hormonal se tratasse. A melhoria das manifestações clínicas em resposta ao tratamento, com o objetivo de suprimir a ovulação ainda é frequentemente usada como critério de diagnóstico. (12, 16, 55)

Uma vez confirmado o diagnóstico, existe uma ampla possibilidade de tratamentos disponíveis, desde o uso de antagonistas H1 até opções mais extremas como, a ooforectomia. (16)

As doentes devem ser informadas correta e claramente sobre os métodos de tratamento disponíveis, devendo escolher livremente de acordo com a sua condição médica, as suas necessidades e expectativas. (60, 65)

Alguns autores sugerem medidas terapêuticas adjuvantes. Considerando a associação do aumento dos níveis de estrogénio com maior adiposidade, é possível que a dermatite estrogénica persista devido à presença de aromatases periféricas no tecido adiposo,

que convertem andrógenos derivados da glândula suprarrenal em estradiol. Neste caso, redução do peso poderia ser uma medida adjuvante no tratamento da HsE. (42)

A abordagem terapêutica desta condição depende sobretudo da via de exposição hormonal. (15) Podemos subdividir o tratamento da hipersensibilidade hormonal endógena/mista em dois pilares fundamentais: o primeiro que tem como objetivo o alívio da sintomatologia e o segundo, que assenta na inibição da secreção hormonal endógena, através de terapias anovulatórias com antagonistas/agonistas hormonais. (4, 13, 15, 76) Estes tratamentos incluem: contraceção hormonal combinada com o objetivo de suprimir o aumento dos níveis hormonais; moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (SERMs) para suprimirem a ovulação e o aumento pós-ovulatório hormonal; e ainda, agonistas da GnRH para inibirem a ovulação. (4, 15) Nos casos de hipersensibilidade hormonal exógena a evicção do agente agressor constitui a abordagem mais simples e eficaz. (4, 11)

Neste caso, o tratamento deve ser adaptado aos planos reprodutivos da mulher, incluindo diferentes abordagens para mulheres com e sem o desejo de uma futura gravidez, mulheres submetidas a tratamentos de fertilidade e mulheres que terminaram os seus planos reprodutivos. (4)

Para as mulheres que desejam engravidar, o tratamento sintomático com anti-histamínicos e glucocorticóides constitui o tratamento de primeira linha. (5, 15) Estas doentes podem naturalmente desenvolver uma gestação com o objetivo de alcançar uma auto dessensibilização endógena como consequência direta da gravidez. (4)

Durante a gestação, o tratamento primário é a suspensão da suplementação com progesterona, com aconselhamento, discutindo os principais riscos e os benefícios da sua suspensão. Ainda não se sabe se antecedentes de hipersensibilidade hormonal fora da gravidez representam uma contraindicação para o uso da terapia com progesterona durante a gravidez. (8, 63)

Podem ser prescritos anti-histamínicos orais e, adicionalmente, glucocorticóides tópicos e/ou sistémicos, normalmente, estes últimos, em doses equivalentes a 1mg/Kg/dia de prednisolona oral. (5, 10, 15) No entanto, estes apresentam desvantagens já que os primeiros possuem uma fraca resposta e, os segundos, efeitos secundários a longo-prazo, bem como uma resposta muito variável. (11, 15)

Relativamente aos anti-histamínicos deve-se optar preferencialmente, pelos anti-histamínicos H1 de segunda geração, não sedativos ou com baixo nível de sedação. Algumas mulheres podem necessitar de uma dose inicial mais elevada que o normal,

sendo que a resposta ao tratamento deve ocorrer dentro de 2-4 semanas, para comprovação da sua eficácia. (4) Para além destes poderem ser benéficos no alívio sintomático podem ainda ser utilizados como adjuvantes com outras terapias. (14)

Foi sugerido como período médio razoável, os três meses, para testar a eficácia do tratamento médico, embora este possa estar ao critério do especialista. Se o tratamento médico convencional revelar-se refratário após esse período, devem ser testadas outras abordagens, que incluem a supressão da ovulação ou protocolos de dessensibilização rápida/lenta de acordo com os objetivos pretendidos.(5, 13)

Dos 24 casos estudados por *Foer et al.*, 64% foram submetidos a tratamento médico e 46% a dessensibilização hormonal. A abordagem médica incluiu terapias hormonais (54%), como COC e acetato de leuprolide. No entanto, 62% dos casos continuaram a precisar de terapias não hormonais, principalmente anti-histamínicos, esteróides tópicos e antagonistas dos recetores dos leucotrienos nomeadamente montelucaste. (13)

As reações anafiláticas devem ser tratadas como emergências médicas, com a administração precoce de adrenalina por via intramuscular e, adicionalmente, de antagonistas dos recetores da histamina – H1 e H2 –, corticosteróides e broncodilatadores, se necessário e de acordo com a Norma de Orientação Clínica da DGS/OM. (83) É fundamental que estas doentes sejam portadoras de adrenalina para autoadministração. (8, 15, 79)

Mulheres que não desejam uma gravidez, num futuro próximo, podem beneficiar do uso de contraceção hormonal combinada, com o objetivo de suprimir a ovulação, durante a qual os níveis hormonais se encontram em concentrações mais elevadas. (4, 76) No entanto, a supressão da ovulação com as doses usuais de COC geralmente são mal toleradas por conterem na sua composição progesterona e estrogénio. Contudo, a sua tolerância pode ser melhorada através de regimes contínuos, ou seja, sem permitir o intervalo normal da interrupção do contracetivo que permite a hemorragia de privação, caso contrário, poderia existir o risco de ressensibilização. (4, 5, 13) Essa abordagem é contraindicada em mulheres com anafilaxia ou histórico de lesões vesiculares cutâneas ou mucosas. Se os COC não forem bem tolerados, a dessensibilização pode ser uma alternativa útil. Nestes casos, deve ser iniciada através de um protocolo oral lento. (4, 12)

Outros autores, sugerem que o tratamento bem-sucedido é possível através da contraceção hormonal contendo estrogénio e progesterona sintéticos, aos quais o paciente não reage. No entanto, apesar dos COC contendo apenas estrogénio

oferecerem maior possibilidade de remissão completa em alguns casos, têm um perfil de efeitos colaterais graves associados, incluindo eventos tromboembólicos e carcinoma endometrial. (14, 36, 77) Outras abordagens descritas na HsE incluem contraceção progestativa e SIU-LNG. (84)

A eficácia da terapia hormonal depende da dose e do produto utilizado, no entanto, nem sempre se verifica. Há um caso relatado de uma mulher multípara de 39 anos com diagnóstico de DAIP submetida a tratamento com contraceptivo hormonal intravaginal com exacerbação das lesões cutâneas. O mesmo não se verificou com o tratamento oral, que induziu completa resolução dos sintomas. (17, 48)

Em 2016, *Nguyen et al.* realizaram um estudo retrospectivo com base em 16 mulheres pré menopáusicas com diagnóstico de HsE de envolvimento vulvovaginal. Das 16 pacientes, 94% foram previamente expostas a estrogénio e progesterona exógenos, dos quais nove utilizaram contraceptivo oral combinado, sendo que duas tinham usado, anteriormente, medroxiprogesterona IM, três um sistema intrauterino de levonorgestrel, uma minipílula de progesterona e outra creme tópico de estriol. 13% apresentaram exacerbações na gravidez, outras quatro (25%) não relataram nenhuma alteração nos sintomas durante a gravidez e as restantes 63% nunca tiveram nenhuma gestação. Do universo das 16 mulheres, iniciaram terapêutica com acetato de ciproterona, um progestativo com efeito anti androgénico mais acentuado, numa dose diária entre 5 a 50 mg *p.o.*, com o objetivo de obter amenorreia. Todas (100%) responderam ao tratamento nos três meses seguintes da apresentação inicial. Esta resposta foi definida como uma redução do eritema no exame objetivo e o desaparecimento dos sintomas através da história clínica. A remissão completa foi alcançada em 81% das pacientes, aos 3 meses, e outras três pacientes necessitaram de um maior período de tratamento de 19, 24 e 36 meses, respetivamente. Complementarmente, 69% apresentaram efeitos colaterais mínimos, com a exceção de três pacientes (19%) que tiveram que interromper a terapia. Apenas uma paciente (6%) conseguiu interromper a terapia com acetato de ciproterona após tornar-se assintomática, sendo que este caso sugere que o tratamento com acetato de ciproterona pode ajudar no controlo sintomático, sendo uma escolha eficaz já que possui menos efeitos adversos para a dose necessária. (85)

5.2 Outras terapêuticas médicas

Naturalmente, nas formas de enorme gravidade a forma mais eletiva de inibir a ovulação é a realização de “ooforectomia química” com agonistas da GnRH, por injeção

subcutânea, durante um período de 6 meses. Na conclusão da terapia, uma resposta positiva no teste intradérmico suporta a existência de sensibilidade hormonal. (14, 86)

Outros autores, sugerem que o período de tempo necessário para determinar a eficácia do tratamento, bem como para a confirmação do diagnóstico são três meses, período a que corresponde a duração total de uma injeção.(12)

Com base em estudos anteriores, os agonistas da GnRH parecem apresentar um controlo sintomático mais eficaz, não deixando claro se os COC devem ou não ser usados antes do tratamento com agonistas da GnRH.(12, 71)

Para além do seu uso essencial como prova diagnóstica, os agonistas da GnRH constituem uma das terapêuticas atualmente propostas. O objetivo deste tratamento é a inibição da libertação de gonadotrofinas hipofisárias com consequente inibição da ovulação e supressão da progesterona e estrogénio durante o ciclo menstrual. (4, 55, 86)

Os agonistas intramusculares, subcutâneos e intranasais da GnRH têm sido utilizados com sucesso em alguns casos (12, 55, 71) nomeadamente, a busarelina, a triptorelina (53), o acetato de goserelina (55), o acetato de leuprolide e a nafarelina. (4, 12, 53) Embora apresentem bons resultados, apenas devem ser utilizados em doentes selecionados devido aos seus potenciais efeitos colaterais. (11) Estes efeitos colaterais podem ser variados, designadamente: o elevado custo; o impacto negativo no sistema cardiovascular; a possibilidade de causarem uma estimulação inicial dos ovários previamente ao efeito desejável de supressão ovárica – com uma consequente exacerbação inicial da dermatose; a secura vaginal; a perda da libido; a amenorreia; a atrofia urogenital e a diminuição da mineralização óssea. (11, 12, 23, 85) Por estes motivos nenhum destes fármacos deve ser preconizado por mais de 6 meses, podendo ser necessária suplementação com estrogénio. (23, 36) Além disso, não são uma opção viável a longo prazo em mulheres em idade fértil com planos reprodutivos futuros (11), podendo esta abordagem ser mais benéfica em mulheres na perimenopausa. (14)

Para as mulheres que terminaram os planos reprodutivos ou com sinais/sintomas muito graves e refratários a outras terapias, outras alternativas estão disponíveis para além dos agonistas da GnRH, apresentando no geral desvantagens significativas. (4) Essas terapêuticas incluem os SERMs como tamoxifeno e raloxifeno ou inibidores da aromatase. (15, 79) O tamoxifeno possui potentes propriedades anti estrogénicas devido à sua capacidade de competição com os locais de ligação ao estrogénio. Atua como antagonista do estrogénio na mama e agonista no osso e útero. (85) Em mulheres

na pré-menopausa, o tamoxifeno induz a ovulação, no entanto, se a administração ocorrer em doses diárias regulares, induz um estado oligomenorreico/amenorreico. (4) Este está associado a sintomas de hipoestrogenemia semelhantes aos agonistas do GnRH discutidos acima ao bloquear a ação do estrogénio endógeno. (11, 14) Portanto, a monitorização criteriosa e muito frequente é importante se for administrado em pacientes de alto risco. (23) Mostrou ainda estar associado a efeitos adversos graves, como a hiperplasia uterina e carcinoma, que limitam o seu uso na prática clínica a longo prazo e podem em algumas mulheres constituir uma contraindicação ao tratamento. (14, 85)

Os esteróides anabolizantes como o danazol e estanozolol, que são esteróides 17- α -alquilados, têm sido igualmente usados na supressão da ovulação. Além de competirem com o local de ligação da progesterona ao seu recetor, suprimem o eixo hipotálamo-hipofisário. (4) Têm como efeitos secundários os seguintes: perturbação do humor, aumento de peso, virilização, crescimento anormal do pêlo, cefaleias e toxicidade hepatocelular, entre outros. (12, 23) O uso intermitente de tamoxifeno ou danazol durante o período peri-menstrual pode diminuir os efeitos mencionados. (5, 14) A terapêutica com estes fármacos não é, no entanto, sempre eficaz, e deve ser reservada para os casos mais graves e refratários. Algumas mulheres responderam também à associação destes androgénios com terapêutica glucocorticoide em baixas doses, que aparentemente possuem um efeito sinérgico. (15, 23)

Também os estrogénios conjugados constituíram, no passado, uma das terapêuticas de primeira linha. A maioria dos doentes melhorava com este tratamento, em altas doses. Após ter sido reconhecido o seu potencial de estimulação do tecido endometrial, esta terapêutica deixou de ser preconizada. (14, 52)

Em 2017, *Heffler et al.* relatam um caso de uma jovem de 12 anos com diagnóstico de HsP. Considerando a idade da doente e as possíveis implicações endocrinológicas e ginecológicas potencialmente graves da terapêutica supressora ovárica nessa idade e das reações anafiláticas durante o protocolo de dessensibilização à progesterona, propuseram uma nova alternativa terapêutica de indicação *off label* com omalizumab, um anticorpo anti-IgE, aprovado para outras doenças alérgicas graves como asma e urticária espontânea crónica. Foi demonstrado que o omalizumab exerce a sua ação através de 3 mecanismos: ligação a IgE livre circulante e, assim, reduzindo significativamente a quantidade de IgE disponível na superfície dos mastócitos e basófilos; redução da expressão do Fc ϵ RI nas células efectoras e supressão da resposta basófila aos alérgenos. Este último parece ser o mecanismo mais explicativo para a

utilização do omalizumab na prevenção dos episódios de anafilaxia. O protocolo consistiu numa administração mensal por via subcutânea numa concentração de 300 mg, por um período de 6 meses. Após este período, foi submetida a testes cutâneos com progesterona, com resultados negativos. Este é um dos casos raros de anafilaxia com tratamento bem-sucedido após terapia monoclonal anti-IgE. Neste caso particular, a escolha do uso de omalizumab foi proposta para prevenção do risco de anafilaxia e pelos efeitos adversos a longo prazo da terapêutica médica convencional que podem alterar o crescimento e desenvolvimento sexual fisiológico num doente mais jovem. No caso descrito, o omalizumab induziu uma regressão rápida e sustentada dos episódios de anafilaxia. No entanto a razão do seu rápido efeito ainda não é clara. Este caso clínico reforça o conceito que o omalizumab tem um efeito pleiotrópico nos mecanismos alérgicos, geralmente com bom perfil de segurança e possivelmente uma opção terapêutica em casos selecionados. (79) Assim omalizumab e outros agentes biológicos podem ser considerados opções alternativas, porém, são necessárias investigações adicionais para o uso na prática clínica. (12) *Ocana et al.* relatam um outro caso de dermatite induzida por estrogénio tratado com sucesso com recurso ao omalizumab. (42)

Outros agentes terapêuticos como a azitioprina, hidrocloroquina, dapsona ou ciclosporina, também foram descritos. No entanto, podem ser ineficazes ou ter efeitos colaterais significativos e muito graves. (7, 52, 61, 73, 77)

5.3 Tratamento cirúrgico

Finalmente, a histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral permanece em algumas situações a opção definitiva e curativa para a HS hormonal de etiologia endógena ou mista, embora deva ser considerada apenas em casos muitíssimo graves e refratários, com base na preferência do doente (5) ou em mulheres na pós-menopausa (73). Para a seleção desta terapêutica deve ter-se em consideração não só a idade da doente, mas também as suas expectativas em relação ao planeamento familiar. (12, 16, 60)

A tentativa de tratamento com um agonista da GnRH anteriormente à ooforectomia pode ser útil para confirmação da melhoria sintomática da supressão hormonal endógena. Se a ooforectomia for escolhida como opção de tratamento, essas mulheres devem ser aconselhadas sobre a necessidade de terapia de reposição de estrogénio para evitar complicações associadas da deficiência de estrogénio induzidas na pós-menopausa, como osteopenia ou osteoporose. (4)

Atualmente a ooforectomia, considerada abordagem de última linha, é substituída pela dessensibilização hormonal. (2, 11)

5.4 Dessensibilização hormonal

O mecanismo exato da dessensibilização hormonal ainda não está totalmente compreendido, mas provavelmente é semelhante ao observado noutros tipos de dessensibilização, como é o caso dos medicamentos. (11, 12)

Recentemente, a dessensibilização hormonal emergiu como a opção de tratamento mais segura e eficaz e é particularmente indicada nos casos de resposta inadequada aos tratamentos *standard* ou doentes submetidos a tratamentos FIV exigindo doses supra fisiológicas de progesterona para o sucesso da implantação embrionária. (4, 16) Para além disso, está indicada noutras situações clínicas como: intolerância a COC (4); hemorragias uterinas anormais (10) e tratamento sintomático em pacientes que não desejam os efeitos adversos prolongados de esteróides ou dos agonistas da GnRH. (2)

Geralmente, a dessensibilização hormonal inclui a administração de injeções mensais com doses crescentes até que o teste cutâneo se torne negativo.(55)

Em 2019, *Itsekson et al.*, num estudo prospetivo fase II, investigaram o efeito do tratamento de dessensibilização com hormonas sexuais em 35 mulheres em idade reprodutiva e pré menopausa com SPM grave. O tratamento de dessensibilização foi realizado com base nas respostas cutâneas positivas às hormonas, tendo sido realizadas, três sessões de dessensibilização, mensais ao longo de 3 meses. Cada sessão caracterizou-se pela administração de injeções intradérmicas separadas das hormonas, de acordo com a reação positiva do teste cutâneo. A cada mês, o volume de injeção intradérmica foi duplicado, começando com 0,04 ml no primeiro mês, 0,08 ml no segundo mês e 0,16 ml no terceiro. Demonstraram uma alta taxa de resposta ao tratamento (80%), tendo-se concluído que a indução de tolerância por via da aplicação intradérmica com hormonas sexuais *naïve* ou bioidênticas poderiam ser usadas para inibir as respostas imunes mediadas por células, como já foi evidenciado em estudos prévios. (6, 37, 74). Para além disso, constataram que mesmo uma única exposição do paciente à menor dose durante o teste cutâneo, pode ter um efeito terapêutico. (6)

A hipersensibilidade hormonal tem sido relatada em vários distúrbios relacionados com a medicina da reprodução. Um estudo realizado em mulheres com abortos recorrentes, SPM e hipersensibilidade hormonal concomitantes, foram dessensibilizadas com hormonas sexuais. Além da melhoria dos sintomas da SPM, 61% tiveram nados-vivos

subsequentes, sem complicações obstétricas. Os autores concluíram que a correção da hipersensibilidade hormonal pode ter um efeito positivo para uma gravidez bem-sucedida. (74)

Até hoje, os diversos protocolos de dessensibilização hormonal apenas podem ser considerados como abordagens experimentais. (1) Protocolos de dessensibilização orais, intramusculares e intravaginais foram descritos em diferentes estudos. (4, 8, 12, 13, 16), sendo que a escolha depende sobretudo do tipo de hipersensibilidade e da gravidade dos sintomas. (4, 12)

Para reações de hipersensibilidade imediatas, os protocolos rápidos de dessensibilização (Tabela 3) podem ser executados num período de poucas horas. Alguns especialistas preferem a administração prévia de difenidramina (50 mg por via oral) e prednisona (40 mg oral por 3 dias), antes do início dos protocolos rápidos. (4)

As mulheres submetidas a tratamentos de fertilidade com HsP normalmente requerem protocolos de dessensibilização para tolerar as altas doses de progesterona necessárias para a implantação dos embriões. Assim, podem beneficiar dos protocolos rápidos, mais propriamente IM, com o objetivo de tolerar doses altas de progesterona. A dessensibilização deve ser programada para ser realizada num período breve antes da transferência do embrião. A colaboração com o endocrinologista reprodutivo nestes casos é obrigatória. (4) O sucesso e a segurança da dessensibilização até o momento, colocam-na como uma opção a considerar em casos fora do âmbito da FIV. (5)

Dois estudos descrevem protocolos de dessensibilização rápidos com a administração de doses crescentes a cada 20 minutos, em 7 a 10 etapas. (8, 15) *Hill et al.*, descrevem um protocolo a cada 25 minutos, com 13 etapas. (21)

Uma série de 24 casos retrospectivos relata protocolos de dessensibilização oral (73%) e IM (27%) apresentando uma melhoria em 88% dos sintomas dermatológicos e remissão total da asma/sintomas anafiláticos. A dessensibilização resultou no controlo sintomático em 8 pacientes, tolerância a tratamentos FIV em 3 pacientes e 2 gestações. (13) Outros investigadores descrevem protocolos de dessensibilização bem-sucedido no contexto de FIV. (8)

Para RH tardias, podem ser utilizados protocolos lentos de dessensibilização (Tabela 4), com escalonamento gradual da dose. (4) O protocolo oral é o mais apropriado para doentes que apresentam sintomas refratários graves à terapêutica convencional. (12)

Um desses protocolos orais consiste na utilização de COC contendo estrogénio e progestina. Após dessensibilização, as doentes devem ser submetidas a regimes contínuos de COC, para diminuir o risco de ressensibilização e perda de tolerância. (5, 11, 13)

Alguns autores, descrevem protocolos de dessensibilização utilizando óvulos vaginais com doses incrementais de progesterona. (48) Embora os protocolos IM e vaginais pareçam ter igual eficácia, contudo, o IM tem sido recomendado para uma dessensibilização mais rápida. (5)

Buchheit et al. recentemente resumiram diferentes protocolos descritos anteriormente. (11) Um protocolo intramuscular rápido bem-sucedido no tratamento de doentes em tratamentos de FIV foi realizado ao longo de 2,5 h, atingindo um pico diário de 50 a 75 mg de progesterona administrados por via IM ou 90 –180 mg de progesterona uma a duas vezes por dia via intravaginal. Este protocolo é fortemente recomendado em tratamentos de fertilidade já que desenvolvem mais rapidamente níveis elevados de tolerância, permitindo a transferência de embriões. (12, 13)

O momento ideal para a dessensibilização com protocolos orais e IM (excluindo os casos de dessensibilização no contexto da transferência de embriões ou FIV) é, portanto, no início da fase folicular para evitar hemorragias, interrompendo a ovulação antes da fase lútea. (13) Para garantir a segurança, os protocolos de dessensibilização devem ser executados por imunoalergologistas com treino específico em procedimentos de dessensibilização, particularmente nos casos de urticária induzida por progesterona, asma ou anafilaxia. Para tal, recomenda-se a sua monitorização cardiovascular. (55)

Se ocorrerem sintomas durante o protocolo de dessensibilização, pode ser necessário interromper ou modificar temporariamente o protocolo para a obtenção de melhores resultados voltando à última dose tolerada e progredindo de forma mais gradual. (4)

A dessensibilização a progesterona faz-nos pensar que provavelmente mulheres que tenham HsE ou mulheres inférteis devido à HsE possam ser dessensibilizadas também para estrogénio. Embora não seja um procedimento muito comum, acredita-se que a terapia de dessensibilização ao estrogénio possa ser uma alternativa eficaz. (10)

A dessensibilização apresenta resultados promissores, mas exige a intervenção multidisciplinar de clínicos para atingir com segurança a fase folicular e otimizar a transferência embrionária. (2, 8, 13)

Tabela 3. Protocolos de dessensibilização rápidos com progesterona. Adaptado de *Prieto-Garcia et al., Foer et al., Buchheit et al. e Eun-Jung et al.* (8, 11, 13, 15)

Passo	Dia	Dose cápsula oral (ug)	Nº de cápsulas	Dose total (mg)	Intervalo de tempo (min)	Dose do óvulo vaginal (mg)	Nº de óvulos	Dose IM com progesterona 50 mg/mL (mg)
Protocolo oral em 7 passos								
1		1	1	1	30			
2		1	2	2	30			
3		1	5	5	30			
4		10	1	10	30			
5		10	2	20	30			
6		10	5	50	30			
7		100	1	100	30			
Protocolo oral em dois dias								
	1	0,1 mg			45			
		1 mg			45			
		5 mg			45			
		10 mg			45			
		25 mg			45			
	2	50 mg			45			
		100 mg			45			
		100 mg			45			
Protocolo intravaginal em 8 passos								
1				0,05	20	0,05	1	
2				0,1	20	0,05	2	
3				0,5	20	0,5	1	
4				1	20	0,5	2	
5				5	20	5	1	
6				10	20	5	2	
7				50	20	50	1	
8				100	20	50	2	
Protocolo intravaginal em 10 passos								
1				0,1	20	0,1	1	
2				0,2	20	0,1	2	
3				0,5	20	0,1	5	
4				1	20	1	1	
5				2	20	1	2	
6				5	20	1	5	
7				10	20	10	1	
8				20	20	10	2	
9				50	20	10	5	
10				20	20	10	2	
Protocolo intramuscular em 6 passos								
1					30			1
2					30			2
3					30			4
4					30			8
5					30			16
6					30			18,5
Protocolo intramuscular em 7 passos								
1					20			0,05
2					20			0,1
3					20			0,5
4					20			1
5					20			5
6					20			10
7					20			50

Tabela 4. Protocolo de dessensibilização lento com progesterona. Adaptado de *Foer et al.* (13)

Dia	Dose (ug)	Nº de cápsulas × Dose cápsula por dia (ug)	Dose diária total (ug)
Protocolo oral			
1	1,25 (00h-12h); 2,5 (12h-24h)	1×1,25; 2×1,25	3,75
2	2,5 (00h-12h); 12,5 (12h-24h)	2×1,25; 1×12,5	12
3	12,5 (00h-12h); 25 (12h-24h)	1×12,5; 2×12,5	37,5
4	37,5 (00h-12h); 37,5 (12h-24h)	3×12,5; 3×12,5	75
5	50 (00h-12h); 37,5 (12h-24h)	1×50; 1×50; 2×12,5	125
6	250	2×125	250
7	500	4×125	500
8	500	4×125	500
9	1000	1×1000	1000

Dose alvo: Noretindrona 1 mg/ etinilestradiol 0,02 mg.

5.5 Algoritmo de tratamento

Em 2016, *Foer et al.*, propõe um algoritmo de abordagem perante a suspeita de HsP. Com base no referido algoritmo e noutros estudos mais recentes da literatura é proposto um novo algoritmo de tratamento para pacientes com hipersensibilidade a estrogénios e progesterona (Figura 3). (4, 5, 13)

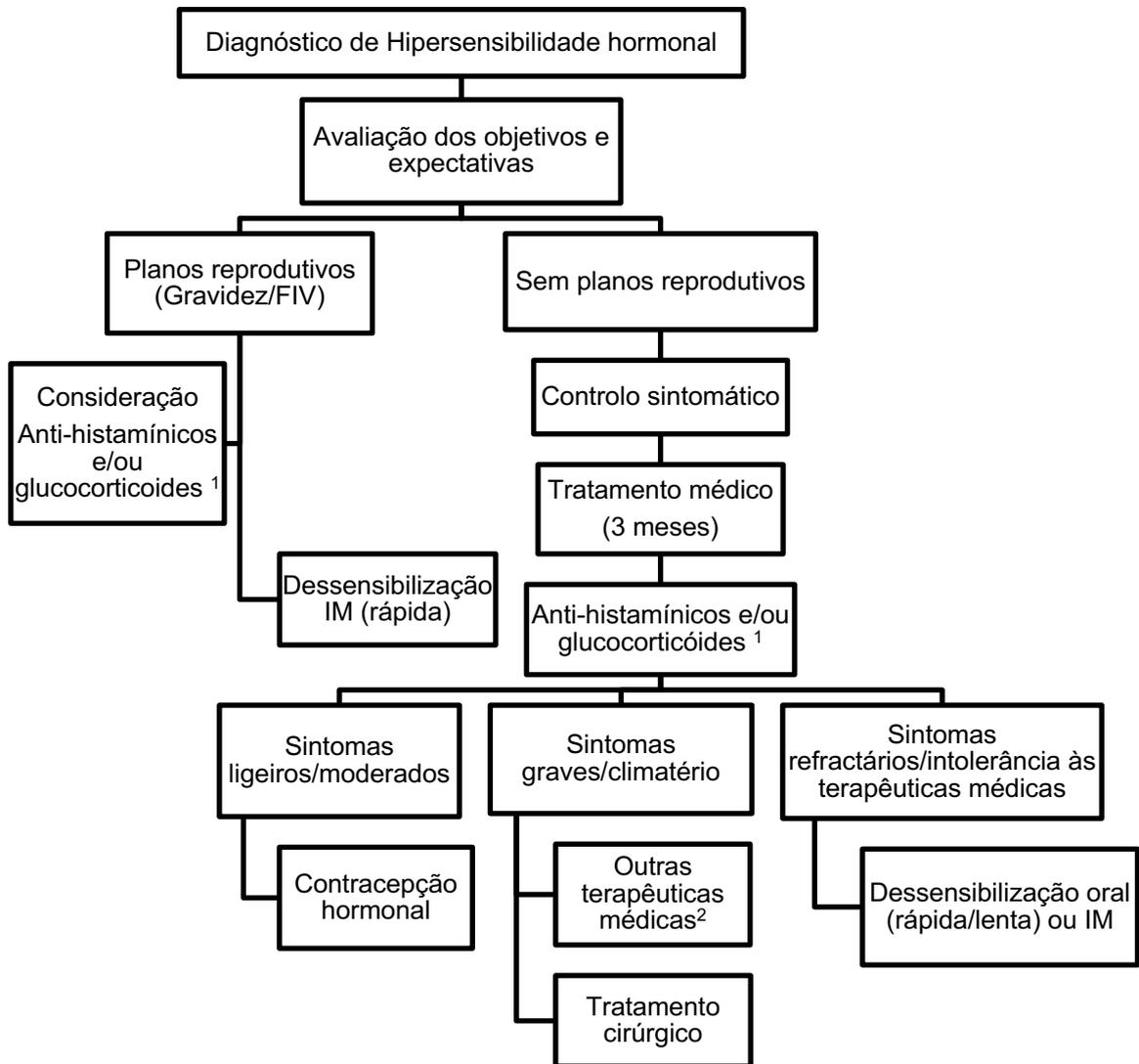


Figura 3. Algoritmo de tratamento para a hipersensibilidade a estrogénios e progesterona. FIV, fertilização *in vitro*; IM, intramuscular. 1 Reações anafiláticas tratadas de acordo com a Norma de Orientação Clínica da DGS/OM (83). 2 Agonistas GnRH; SERMs; esteróides 17- α -alquilados; estrogénios conjugados; e agentes monoclonais. Adaptado de Foer *et al.* (5, 13)

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

De um modo geral, este artigo de revisão procurou sistematizar a literatura atual e reunir as principais evidências relacionadas com o desenvolvimento de hipersensibilidade a estrogénios e progesterona endógena e/ou exógena, uma doença complexa, subdiagnosticada e associada a alta morbidade.

No mundo atual, a consciencialização do aumento da prescrição dos métodos contraceptivos hormonais e suplementação hormonal no contexto de tratamentos de FIV e THS na menopausa, sofreu tremenda atenção, quer por parte dos profissionais de saúde, quer por parte de mulheres submetidas a estes tratamentos.

Na medicina da reprodução, trata-se ainda de uma entidade pouco valorizada e limitante para o sucesso de uma gravidez. O estrogénio e progesterona estão atualmente bem documentadas como fonte importante de hipersensibilidade hormonal, a curto e a longo prazo e constituem uma barreira para o sucesso das técnicas de reprodução assistida.

Cada vez se fomenta mais a procura e consumo de plantas medicinais e suplementos com atividade estrogénio ou progesterona-*like*. Neste contexto, outros desafios surgem para reflexão. Por um lado, teremos de ter presente a ideia de que tudo o que é ingerido tem impacto comprovado na nossa saúde, sendo inclusivamente a dieta uma das estratégias terapêuticas a ser implementada pelo médico. Por outro, a crescente oferta e incessante consumo não racional é preocupante. Acresce ainda o facto de muitos destes produtos não terem qualquer evidência científica comprovada no desencadear de hipersensibilidade hormonal e de não se conhecerem os seus potenciais efeitos adversos.

Atualmente, poucos estudos estão concentrados nos efeitos do estrogénio e progesterona durante as fases de exposição e efectoras das reações alérgicas, permanecendo muitas controvérsias. À medida que a prevalência desta condição aumenta e, principalmente, o seu impacto na saúde materna, torna-se essencial compreender os efeitos destas hormonas. Com a expansão gradual das pesquisas sobre a relação entre polimorfismos genéticos dos recetores, vias de sinalização, recetores de membrana e respostas imunes em doenças alérgicas, mais estudos fornecerão novos e melhores métodos de abordagem.

Assim, as hormonas sexuais femininas assumem um papel cada vez mais importante nas doenças alérgicas em mulheres e, mais recentemente, em homens.

As reações de hipersensibilidade a estrogénios e progesterona têm mecanismos imunopatológicos diversos. A identificação do mecanismo de hipersensibilidade envolvido tem implicações clínicas importantes no diagnóstico, tratamento e prognóstico. Estas conclusões, aparentemente óbvias, podem ser facilmente esquecidas durante a prática clínica. Na literatura são descritos mecanismos semelhantes aos observados na hipersensibilidade a fármacos. Neste contexto, a hipersensibilidade a estrogénios e progesterona pode resultar de uma sensibilização "farmacológica" para hormonas *self* circulantes que passam a induzir uma resposta aberrante no sistema imune. Deve, ainda, ser tido em conta que o mesmo desencadeante inicial pode originar diferentes tipos de hipersensibilidade em indivíduos ou ocasiões diferentes. É possível que a imprevisibilidade das reações de hipersensibilidade traduza limitações do nosso conhecimento e não seja, como tem sido interpretado até agora, uma característica inerente a este tipo de reações.

No futuro, é de esperar que avanços da imunologia, metabolismo e farmacogenómica permitam caracterizar totalmente o risco de um indivíduo desenvolver hipersensibilidade a um determinado fármaco de conteúdo hormonal. A forma como algumas infeções funcionam como cofatores das reações de hipersensibilidade, a manutenção da memória imunológica, os mecanismos envolvidos na dessensibilização e a possibilidade de indução de tolerância duradoura são outras das questões fundamentais da imunopatologia para as quais a resposta permanece incerta.

Muita da informação atual está centrada na exposição hormonal endógena, sendo que a maioria dos estudos continua tradicionalmente a designar esta entidade como dermatite autoimune à progesterona e/ou aos estrogénios. O recente enquadramento classificativo da hipersensibilidade hormonal tem a vantagem de organizar os conceitos sobre a complexa realidade desta condição clínica, permitindo uma abordagem mais coerente e sistematizada da condição. A classificação utilizada revelou-se adequada para a grande maioria dos casos, o que revela a sua potencialidade como fator de sistematização na abordagem deste tema, tanto numa perspetiva clínica como no âmbito da investigação. No entanto, não se considera que esta nova forma de classificação clínica seja definitiva, uma vez que num futuro próximo as especificidades próprias desta entidade *per se* poderão legitimar novos conceitos e enquadramentos clínico-terapêuticos.

As questões que no imediato requerem escrutínio e ainda precisam de ser elucidadas centram-se na influência dos diferentes tipos de hormonas sexuais, em particular as formas exógenas ou sintéticas, dose e via de administração e dos mecanismos

biológicos subjacentes através dos quais podem influenciar o sistema imune. Os profissionais de saúde devem estar cientes desta entidade rara e das suas possíveis causas iatrogénicas. A prescrição dos dispositivos intrauterinos de conteúdo hormonal merece particular atenção, tendo em conta a atual evidência de sintomas alérgicos em mulheres que possuem estes dispositivos por um período de tempo prolongado. Do mesmo modo, os efeitos dos contraceptivos hormonais podem durar vários anos, mesmo após descontinuação. A dosagem, frequência e o tempo de utilização das pílulas contraceptivas orais podem promover o seu efeito imunológico, resultando no aumento do risco de hipersensibilidade hormonal e alergia. No entanto, as explicações para estas observações permanecem desconhecidas, sendo imprescindível mais estudos para a compreensão dos múltiplos mecanismos envolvidos.

Mais recentemente, apesar da crescente visibilidade da população dos transgéneros, destaca-se a nossa preocupação face a um subdiagnóstico se ocorrerem sintomas sugestivos. Os efeitos das terapêuticas médicas hormonais indicadas para tratamento da disforia de género, constituem um passo importante e clinicamente necessário no natural processo de transição. Uma das funções dos profissionais de saúde prende-se com a avaliação clínica e a recomendação para a realização destes tratamentos. Contudo, na literatura atual, apesar das evidências existentes do possível risco, baseado nos novos diagnósticos de asma em comparação à população não transexual, ainda não existem casos reportados como reações de hipersensibilidade hormonal. É fundamental que esta informação esteja disponível, de modo a garantir uma abordagem adequada e eficaz. Para além disso, os profissionais de saúde devem ser capazes de aconselhar estes indivíduos sobre os riscos e benefícios da terapia hormonal, incluindo o impacto no desenvolvimento de possíveis reações alérgicas. Os efeitos, a longo prazo, do tratamento hormonal em indivíduos com disforia de género não são totalmente compreendidos. O reconhecimento desta condição neste grupo é determinante e será um foco emergente nos próximos anos. Assim, salienta-se a necessidade de mais estudos que fornecerão uma visão mais profunda dos efeitos dos tratamentos com hormonas sexuais e a sua relação com o desenvolvimento de complicações, particularmente no sistema imunológico.

Baseando-se na evidencia científica disponível e mais atualizada não existe diferença significativa nos sintomas resultantes da exposição endógena e/ou exógena, apoiado pela existência de um grupo misto. Considerando a enorme variabilidade interpessoal, e para uma melhor acuidade diagnóstica destaca-se a importância de uma revisão exaustiva da história clínica nestes doentes. Não obstante, deve ser tido em consideração a crescente oferta e incessante procura de novos e melhores métodos de

diagnóstico. Neste âmbito, é interessante ter presente a própria evolução da investigação científica até à atualidade. Estudos recentes enfatizam a necessidade emergente de implementar testes de diagnóstico *in vitro*, de forma a evitar os riscos significativos associados aos testes *in vivo*, nomeadamente às provas de provocação específicas. Para tal, serão necessários estudos populacionais em larga escala para comprovar esta observação, principalmente nos casos onde se observam resultados negativos para IgE específica.

De salientar, mulheres com diagnóstico de hipersensibilidade hormonal na gravidez beneficiam de mais informações e melhor vigilância. Apesar da correlação evidente entre aborto espontâneo recorrente e hipersensibilidade hormonal, os testes de rastreio de alergia hormonal não estão incluídos nas recomendações atuais para acompanhamento sistemático nestas mulheres, sendo um ponto de potencial interesse.

A hipersensibilidade a estrogénios e progesterona, traduzida no maior número de doentes acometidos com esta entidade, tem um desenvolvimento que culmina em aspetos de enorme importância prática, como seja o tratamento, a maioria das vezes realizado de forma intempestiva e pouco refletida, por vezes, com a perpetuação iatrogénica deste distúrbio.

Neste contexto, antes de dar início ao tratamento, é fundamental gerir as expectativas e, para isso, os profissionais de saúde devem fornecer todas as informações relevantes e responder a todas as questões apresentadas. A abordagem terapêutica a adotar deve ser planeada entre o médico e o doente, ambos com “voz ativa” no processo, tendo em consideração os objetivos de planeamento familiar, subvalorizado em estudos mais antigos que submetiam certas mulheres a tratamentos com efeitos adversos graves e indesejados.

Ao longo dos anos foram descritos avanços notáveis possibilitando a concretização de inúmeras mulheres inférteis de alcançar uma gravidez bem-sucedida através de protocolos de dessensibilização hormonal. A implementação de normas e recomendações médicas que estabeleçam um padrão de quais as pacientes que devem ser selecionadas para estes protocolos torna-se crucial. No âmbito dos tratamentos de dessensibilização, existem aspetos que merecem especial cuidado e ponderação. Como o sucesso desta abordagem depende de múltiplos fatores, a sua adoção deve ser programada de forma individualizada. Questões de eficácia e de segurança aliadas ao contexto em que a dessensibilização é implementada, o perfil prognóstico e de padronização em relação à dose, condições ou técnicas são outros temas nucleares que devem permanecer nas novas e futuras investigações.

Apesar dos progressos alcançados, constitui-se ainda como um desafio a identificação das melhores abordagens. Assim, mais pesquisas serão decisivas para detetar e definir melhores estratégias diagnósticas e terapêuticas no futuro.

Em conclusão, as evidências recolhidas com esta revisão são bastante promissoras e destacam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar com articulação de clínicos, Imunoalergologistas, Dermatologistas, Endocrinologistas Reprodutivos, Imunologistas, Ginecologistas e Obstetras. De forma global, são necessários mais estudos que comprovem os achados encontrados e que introduzam novas informações e recomendações no sentido de maximizar o sucesso desta abordagem.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Celso Pereira, pela disponibilidade permanente e incansável, pelo inestimável apoio, espírito crítico e pelos esclarecimentos e orientações facultados ao longo deste percurso.

À Doutora Graça Loureiro, pela sua contribuição na orientação deste trabalho e pela correção científica.

Aos meus pais, pilares na minha formação e desenvolvimento enquanto pessoa, pelo apoio incondicional e valores que me transmitem diariamente.

À minha família, em especial à minha prima Joana Caldeira, por todos os conselhos, motivação e dedicação.

Por fim, aos meus amigos, que comigo partilharam estes 6 anos de curso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Untersmayr E, Jensen AN, Walch K. Sex hormone allergy: clinical aspects, causes and therapeutic strategies - Update and secondary publication. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):45.
2. Foer D, Buchheit KM. Presentation and natural history of progesterone hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(2):156-9.
3. Solomon M, Itsekson AM, Lev-Sagie A. Autoimmune Progesterone Dermatitis. *Current Dermatology Reports.* 2013;2(4):258-63.
4. Lavery WJ, Bernstein JA. Cyclical hypersensitivity, anaphylaxis, and related hormonal reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(2):140-7.
5. Foer D, Buchheit KM. Progesterone Hypersensitivity: An Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management in Clinical Practice. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(4):773-84.
6. Itsekson AM, Yonit B, Ze'ev IH, Matityahu Z, Shmuel K. Safety and value of skin test to sex hormones and sex hormone sensitivity desensitization in women with premenstrual syndrome. *World Allergy Organ J.* 2019;12(6):100041.
7. Fukayama M, Asano Y, Shinozaki-Ushiku A, Sato S. Estrogen dermatitis: Case report and examination of estrogen receptor-beta in the skin. *J Dermatol.* 2019;46(3):263-6.
8. Prieto-Garcia A, Sloane DE, Gargiulo AR, Feldweg AM, Castells M. Autoimmune progesterone dermatitis: clinical presentation and management with progesterone desensitization for successful in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1121.e9-13.
9. Ellaithy MI, Fathi HM, Farres MN, Taha MS. Skin test reactivity to female sex hormones in women with primary unexplained recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol.* 2013;99(1-2):17-23.
10. Elcin G, Gulseren D, Bayraktar M, Gunalp S, Gurgan T. Autoimmune estrogen dermatitis in an infertile female. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36(2):195-8.
11. Buchheit KM, Bernstein JA. Progesterone Hypersensitivity: Heterogeneous Manifestations with a Common Trigger. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):566-74.

12. Li RC, Buchheit KM, Bernstein JA. Progesterone Hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(1):1.
13. Foer D, Buchheit KM, Gargiulo AR, Lynch DM, Castells M, Wickner PG. Progesterone Hypersensitivity in 24 Cases: Diagnosis, Management, and Proposed Renaming and Classification. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):723-9.
14. Nguyen T, Razzaque Ahmed A. Autoimmune progesterone dermatitis: Update and insights. *Autoimmun Rev.* 2016;15(2):191-7.
15. Jo EJ, Lee SE, Park HK. Clinical characteristics of exogenous progesterone hypersensitivity. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2018.
16. Ghosh D, Bernstein JA. Development of a progesterone-specific IgE assay for diagnosing patients with suspected progesterone hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6):616-22.
17. Senila SC, Ungureanu L, Candrea E, Danescu S, Vasilovici A, Cosgarea R, et al. Progesterone hypersensitivity: Case report with favorable evolution. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1125-7.
18. Bolaji, II, O'Dwyer EM. Post-menopausal cyclic eruptions: autoimmune progesterone dermatitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;47(2):169-71.
19. Nwaru BI, Simpson CR, Soyiri IN, Pillinger R, Appiagyei F, Ryan D, et al. Exogenous sex steroid hormones and asthma in females: protocol for a population-based retrospective cohort study using a UK primary care database. *BMJ Open.* 2018;8(6):e020075.
20. Fisher DA. Drug-induced progesterone dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 34. United States 1996. p. 863-4.
21. Hill JL, Carr TF. Iatrogenic autoimmune progesterone dermatitis treated with a novel intramuscular progesterone desensitization protocol. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(5):537-8.
22. Talovic M, Sheikh A, McCleary N, Erkkola M, Kaila M, Virtanen SM, et al. Periconception endogenous and exogenous maternal sex steroid hormones and risk of asthma and allergy in offspring: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(7):e014637.

23. Mbonile L. Autoimmune progesterone dermatitis: Case report with history of urticaria, petechiae and palpable pinpoint purpura triggered by medical abortion. *S Afr Med J*. 2016;106(4):48-50.
24. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso Nacional sobre Menopausa. 2016 [Visitado a 29 de outubro de 2019] Disponível em: <https://www.spginecologia.pt/uploads/Consenso Menopausa 2016.pdf>.
25. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94 Suppl 161:8-16.
26. Roved J, Westerdahl H, Hasselquist D. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Horm Behav*. 2017;88:95-105.
27. Sood A, Sahu S, Karunakaran S, Joshi RK, Raman DK. Dermatological Manifestations in Patients Undergoing In Vitro Fertilisation: A Prospective Study. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(3):280-4.
28. Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2008;63(11):1418-27.
29. Leffler J, Stumbles PA, Strickland DH. Immunological Processes Driving IgE Sensitisation and Disease Development in Males and Females. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6).
30. Zierau O, Zenclussen AC, Jensen F. Role of female sex hormones, estradiol and progesterone, in mast cell behavior. *Front Immunol*. 2012;3:169.
31. Alcazar LP, Arakaki PA, Godoy-Santos A, Santos M. Estrogen receptor polymorphism and its relationship to pathological process. *Am J Med Sci*. 2010;340(2):128-32.
32. Im S, Lee ES, Kim W, Song J, Kim J, Lee M, et al. Expression of progesterone receptor in human keratinocytes. *J Korean Med Sci*. 2000;15(6):647-54.
33. Bonds RS, Midoro-Horiuti T. Estrogen effects in allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(1):92-9.
34. Direção-Geral da Saúde. Disponibilidade de métodos contraceptivos. Direção-Geral da Saúde, Orientação 010/2015. 2015 [Visitado a 29 de outubro de 2019] Disponível em: <https://www.saudereprodutiva.dgs.pt/gestao-de-noticias/orientacao-n-102015-contracetivos1.aspx>.

35. Lestishock L, Pariseau C, Rooholamini S, Ammerman S. Anaphylaxis from depot medroxyprogesterone acetate in an adolescent girl. *Obstet Gynecol.* 2011;118(2 Pt 2):443-5.
36. Frieder J, Younus M. Autoimmune progesterone dermatitis with delayed intradermal skin reaction: A case report. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(4):438-9.
37. Itsekson AM, Seidman DS, Zolti M, Alesker M, Carp HJ. Steroid hormone hypersensitivity: clinical presentation and management. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2571-3.
38. Yotsumoto S, Shimomai K, Hashiguchi T, Uchimiya H, Usuki K, Nishi M, et al. Estrogen dermatitis: a dendritic-cell-mediated allergic condition. *Dermatology.* 2003;207(3):265-8.
39. Chen CB, Abe R, Pan RY, Wang CW, Hung SI, Tsai YG, et al. An Updated Review of the Molecular Mechanisms in Drug Hypersensitivity. *J Immunol Res.* 2018;2018:6431694.
40. Fan Z, Che H, Yang S, Chen C. Estrogen and estrogen receptor signaling promotes allergic immune responses: Effects on immune cells, cytokines, and inflammatory factors involved in allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019;47(5):506-12.
41. Uzzaman A, Cho SH. Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33 Suppl 1:96-9.
42. Ocana JA, Bell MC, Heskett JB, Baker WH, Mousdicas N, Turner MJ. Treatment of estrogen-induced dermatitis with omalizumab. *JAAD Case Rep.* 5. United States 2019. p. 481-3.
43. Moon TC, Befus AD, Kulka M. Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved. *Front Immunol.* 2014;5:569.
44. Cheesman KL, Gaynor LV, Chatterton RT, Jr., Radvany RM. Identification of a 17-hydroxyprogesterone-binding immunoglobulin in the serum of a woman with periodic rashes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(3):597-9.
45. Wojnarowska F, Greaves MW, Peachey RD, Drury PL, Besser GM. Progesterone-induced erythema multiforme. *J R Soc Med.* 1985;78(5):407-8.

46. Lee MK, Lee WY, Yong SJ, Shin KC, Lee SN, Lee SJ, et al. A case of autoimmune progesterone dermatitis misdiagnosed as allergic contact dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(2):141-4.
47. Hacinecipoglu F, Benar H, Gonul M, Okcu Heper A. A case of autoimmune progesterone dermatitis characterized by grouped small vesicles. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(6):681-2.
48. Camoes S, Sampaio J, Rocha J, Tiago P, Lopes C. Autoimmune progesterone dermatitis: Case report of an unexpected treatment reaction. *Australas J Dermatol.* 2017;58(3):e132-e4.
49. Dosiou C, Hamilton AE, Pang Y, Overgaard MT, Tulac S, Dong J, et al. Expression of membrane progesterone receptors on human T lymphocytes and Jurkat cells and activation of G-proteins by progesterone. *J Endocrinol.* 2008;196(1):67-77.
50. Blois SM, Joachim R, Kandil J, Margni R, Tometten M, Klapp BF, et al. Depletion of CD8+ cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 cytokine profile. *J Immunol.* 2004;172(10):5893-9.
51. Ta V, Chin WK, White AA. Allergic contact dermatitis to testosterone and estrogen in transdermal therapeutic systems. *Dermatitis.* 25. United States 2014. p. 279.
52. Drayer SM, Laufer LR, Farrell ME. Autoimmune Progesterone Dermatitis Mistaken for Stevens-Johnson Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;131(4):723-6.
53. Montoro J, Miquel FJ, Quecedo E, Martinez M, Orduna A, Gimeno E, et al. Autoimmune Progesterone Dermatitis: A Complex Case. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(5):348-50.
54. Slater JE, Kaliner M. Effects of sex hormones on basophil histamine release in recurrent idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80(3 Pt 1):285-90.
55. Detrixhe A, Nikkels AF, Dezfoulian B. Autoimmune progesterone dermatitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(5):1013-4.
56. Mokhtari R, Sepaskhah M, Aslani FS, Dastgheib L. Autoimmune progesterone dermatitis presenting as fixed drug eruption: a case report. *Dermatol Online J.* 2017;23(6).

57. Magen E, Feldman V. Autoimmune progesterone anaphylaxis in a 24 year old woman. *Isr Med Assoc J.* 2012;14(8):518-9.
58. Murano K, Koyano T. Estrogen dermatitis that appeared twice in each menstrual period. *J Dermatol.* 2003;30(10):719-22.
59. Calapai G, Imbesi S, Miroddi M, Isola S, Venuto L, Navarra M, et al. Adverse reaction after administration of progesterone. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(4):377-9.
60. Carrasco-Zuber JE, Alvarez-Veliz S, Moll-Manzur C, Gonzalez-Bombardiere S. Autoimmune progesterone dermatitis manifesting as generalized fixed drug eruption. *An Bras Dermatol.* 2018;93(6):874-7.
61. Garcia-Ortega P, Scorza E. Progesterone autoimmune dermatitis with positive autologous serum skin test result. *Obstet Gynecol.* 2011;117(2 Pt 2):495-8.
62. Chamorro-Pareja N, Carrillo-Martin I, Haehn DA, Gonzalez-Estrada A. Documented exogenous progesterone hypersensitivity related to the use of combined oral contraceptive. *BMJ Case Rep.* 2019;12(9).
63. Kanninen TT, Moretti ML, Lakhi NA. Autoimmune progesterone dermatitis following vaginal progesterone exposure in pregnancy. *Obstet Med.* 12. England2019. p. 100-2.
64. Bandino JP, Thoppil J, Kennedy JS, Hivnor CM. Iatrogenic autoimmune progesterone dermatitis caused by 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for preterm labor prevention. *Cutis.* 2011;88(5):241-3.
65. Emeryk-Maksymiuk J, Grzywa-Celinska A, Wozniak S, Szkodziak P, Szczyrek M. Acute urticaria: an extremely rare adverse effect of levonorgestrel-releasing intrauterine system as a possible manifestation of progestogen hypersensitivity syndrome. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(5):530-1.
66. Wunschel J, Poole JA. Intrauterine uterine contraception and chronic urticaria: a case series. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(3):378-80.
67. American Thoracic Society Internaticonal Conference. Transgender status is associated with higher risk of lifetime asthma; 2018 [Visitado a 29 de outubro de 2019] Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A1371.

68. Bourgeois AL, Auriche P, Palmaro A, Montastruc JL, Bagheri H. Risk of hormone therapy in transgender people: Literature review and data from the French Database of Pharmacovigilance. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(1):14-21.
69. Radix A. Hormone Therapy for Transgender Adults. *Urol Clin North Am*. 2019;46(4):467-73.
70. Chawla SV, Quirk C, Sondheimer SJ, James WD. Autoimmune progesterone dermatitis. *Arch Dermatol*. 145. United States 2009. p. 341-2.
71. Bernstein IL, Bernstein DI, Lummus ZL, Bernstein JA. A case of progesterone-induced anaphylaxis, cyclic urticaria/angioedema, and autoimmune dermatitis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(4):643-8.
72. Yerebasmaz N, Kutlu A, Aydin E, Karabacak E, Ozturk S, Gun I. Progesterone skin test in severe attacks of angioedema during menstrual cycle. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2014;13(5):375-7.
73. DeRosa I, Bender B, Centilli M. Autoimmune progesterone dermatitis. *Cutis*. 2018;102(4):E12-e4.
74. Itsekson AM, Soriano D, Zolti M, Seidman DS, Carp HJ. Intradermal sex hormone desensitization for relief of premenstrual symptoms may improve the obstetric outcome of women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(2):169-72.
75. Honda T, Kabashima K, Fujii Y, Katoh M, Miyachi Y. Autoimmune progesterone dermatitis that changed its clinical manifestation from anaphylaxis to fixed drug eruption-like erythema. *J Dermatol*. 2014;41(5):447-8.
76. Ozdemir O, Yahsi GG, Atalay CR. Autoimmune Progesterone Dermatitis: A Case Report. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019.
77. Kaygusuz I, Gumus, II, Sarifakioglu E, Eser A, Bozkurt B, Kafali H. Autoimmune progesterone dermatitis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(3):420-2.
78. Salman A, Ergun T. Autoimmune progesterone dermatitis mimicking fixed drug eruption. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(2):219-20.
79. Heffler E, Fichera S, Nicolosi G, Crimi N. Anaphylaxis due to progesterone hypersensitivity successfully treated with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):852-4.

80. James T, Ghaferi J, LaFond A. The histopathologic features of autoimmune progesterone dermatitis. *J Cutan Pathol*. 2017;44(1):70-4.
81. Ljubojevic Hadzavdic S, Marinovic Kulisic S, Ljubojevic Grgec D, Poljanac A, Ilic B. Autoimmune Progesterone Dermatitis Diagnosed by Lymphocyte Transformation Test and Progesterone Provocation Test. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2018;26(3):276-7.
82. Le K, Wood G. A case of autoimmune progesterone dermatitis diagnosed by progesterone pessary. *Australas J Dermatol*. 2011;52(2):139-41.
83. Direção Geral da Saúde. Anafilaxia: Abordagem Clínica- Norma da Direção-Geral da Saúde. ed: 014/2012; 2012. Atualização a 18/12/2014. ed 2012. Lisboa: DGS;2014 [Visitado a 29 de outubro de 2019] Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0142012-de-16122012-png.aspx>.
84. Bourgeault E, Bujold J, Doucet ME. A Rare Case of Oestrogen Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(3):261-2.
85. Nguyen Y, Bradford J, Fischer G. Cyproterone acetate in the treatment of oestrogen hypersensitivity vulvovaginitis. *Australas J Dermatol*. 2018;59(1):52-4.
86. Domeyer-Klenske A, Robillard D, Pulvino J, Spratt D. Gonadotropin-releasing hormone agonist use to guide diagnosis and treatment of autoimmune progesterone dermatitis. *Obstet Gynecol*. 2015;125(5):1114-6.