Pesquisa e Ações em Saúde Pública

Edição XXVII

Capítulo 20

PROGESTERONA: UMA HISTÓRIA QUE MERECE SER CONTADA

ROGER LYRIO DOS SANTOS[1]

[1]*Docente – Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo.*

Palavras-Chave: *Progesterona; Progestinas; Corpo Lúteo; Descobertas Histórica; Uso Terapêutico.*

DOI 10.59290/1670620090

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A progesterona é um hormônio esteroide fundamental para a Fisiologia Reprodutiva, exercendo papel central na preparação do endométrio para a implantação embrionária e na manutenção da gestação. A compreensão de sua importância biológica, contudo, não foi imediata, sendo construída progressivamente a partir de observações anatômicas e histológicas que antecederam o conceito moderno de regulação endócrina. As descrições pioneiras do corpo lúteo realizadas por Regnier de Graaf no século XVII estabeleceram os fundamentos morfológicos para a interpretação do papel do ovário no processo reprodutivo, ainda que baseadas em pressupostos teóricos posteriormente superados (SETCHELL, 1974; HOUTZAGER, 1981). Esses trabalhos inauguraram uma linha de investigação que, ao longo dos séculos seguintes, buscou atribuir uma função fisiológica específica ao corpo lúteo (CORNER, 1974).

O reconhecimento do corpo lúteo como uma glândula de secreção interna representou um marco decisivo na endocrinologia reprodutiva. No final do século XIX e início do século XX, estudos conduzidos por Prenant, Born e Fraenkel forneceram evidências experimentais de que a atividade lútea era indispensável à transformação da mucosa uterina e à manutenção da gestação, demonstrando que os ovários participavam ativamente da gravidez para além do simples fornecimento de oócitos (PRENANT, 1898; FRAENKEL, 1903; ALLEN, 1970). Esses achados direcionaram as investigações subsequentes para a identificação do fator hormonal responsável por tais efeitos, culminando na demonstração de que extratos do corpo lúteo continham um hormônio específico capaz de induzir a fase secretória do endométrio (ALLEN & CORNER, 1929a,b; CORNER, 1974).

A partir dessas descobertas, intensificaram-se os esforços para o isolamento, a caracterização química e a padronização de nomenclatura desse hormônio, processo que envolveu diferentes grupos de pesquisa e resultou, na década de 1930, na obtenção da progesterona em forma cristalina e na consolidação de seu nome na literatura científica (ALLEN & WINTERSTEINER, 1934; BUTENANDT & WESTPHAL, 1934; SLOTTA *et al*., 1934; ALLEN *et al*., 1935). O avanço do conhecimento sobre suas propriedades biológicas impulsionou aplicações clínicas relevantes, mas também levou ao desenvolvimento de progestinas sintéticas, cujas diferenças estruturais e farmacológicas limitaram a reprodução fiel da ação do hormônio natural (MAXSON & HARGROVE, 1985; SITRUK-WARE *et al*., 1987). Nesse contexto, a introdução da progesterona micronizada constituiu um avanço terapêutico significativo, ao possibilitar maior biodisponibilidade oral associada a um perfil de ação mais próximo da fisiologia endócrina natural (MAXSON & HARGROVE, 1985).

MÉTODO

Este capítulo apresenta uma revisão narrativa retrospectiva baseada em estudos experimentais, incluindo artigos originais e de revisão. A busca foi realizada em bases de dados robustas — PUBMED, SciELO e Google Acadêmico —, utilizando os descritores *Progesterone, Progestin, Corpus Luteum, Sex Differences, Sex Hormones, Historical Discoveries* combinados com o operador booleano "*AND*".

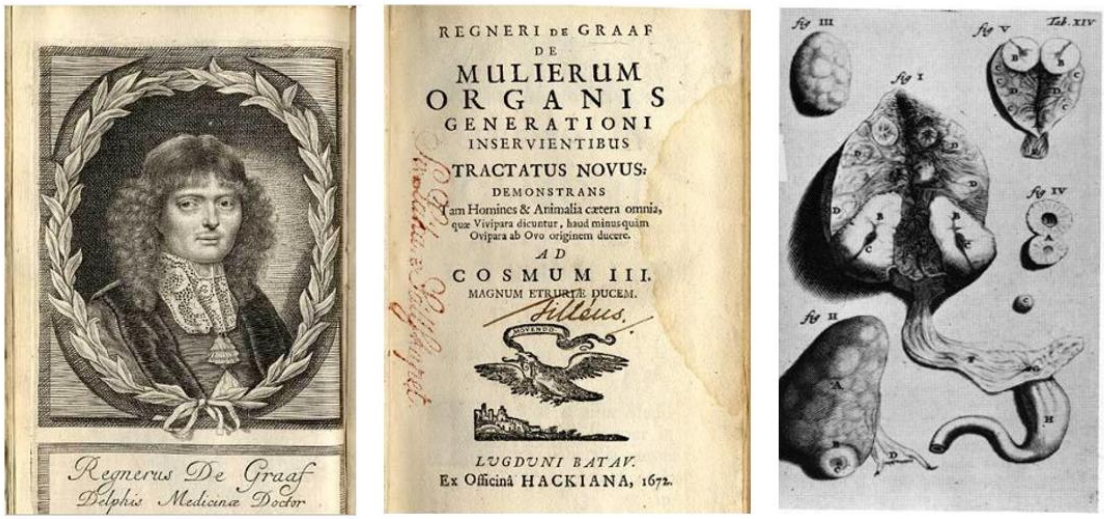
Foram incluídos artigos em inglês, classificados como Qualis A ou B na área de Ciências Biológicas II. Excluíram-se publicações indisponíveis na íntegra, de classificação inferior (Qualis C ou inferior), resumos de congressos e textos em outros idiomas.

Os estudos selecionados abordaram a evolução do conhecimento sobre a estrutura, papel e aplicações da progesterona, destacando seu potencial para utilização terapêutico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O conhecimento científico atual sobre a progesterona pode ser atribuído a uma longa história iniciada no século XVII por Regnier de Graaf e sua descrição sobre o corpo lúteo (**Figura 20.1**). Considerado pai da biologia reprodutiva moderna e fundador do processo de reprodução, ficou conhecido por seu trabalho científico sobre órgãos reprodutivos (SETCHELL, 1974; HOUTZAGER, 1981). Atualmente seu nome ainda é associado ao corpo lúteo, às trompas de Falópio e aos folículos ovarianos (HOUTZAGER, 2000). Além de ser pioneiro ao publicar as descrições do sistema reprodutor feminino e do corpo lúteo em 1672, De Graaf foi o primeiro a observar a mudança na estrutura do ovário antes e após o acasalamento (MANN, 1976). Em 1898, o corpo lúteo foi sugerido como um órgão de secreção interna, quase mesmo tempo, por Louis-Auguste Prenant e Gustav Born (PRENANT, 1898; CORNER, 1974; FRAENKEL, 1903).

Figura 20.1 Ilustrações da obra "*De Mulierum Organis"* de Regnier de Graaf, com descrição do corpo lúteo no ovário



Regnier de Graaf (1641-1673)

Fonte: Modificado de *De Mulierum Organis Generationi Inservientibus 1672, by Reinier De Graaf. Facsimile with an introduction by J. A. van Dongen, Nieuwkoop, B. de Graaf, 1965 (BEARN, 1966)*

Apesar de se basear em uma teoria infundada, seu palpite sobre a função do corpo lúteo foi perspicaz para a época, pois pensava que todo o conteúdo do folículo constituía o óvulo e dessa forma deduziu que o desenvolvimento da camada lútea era para extrair o óvulo do folículo. Em anos subsequentes outros pesquisadores tentaram designar uma função ao corpo lúteo, mas não houve uma conclusão (CORNER, 1974). Foi então que em 1898, mais de 200 anos após a publicação do livro de Graaf, o histologista Louis-Auguste Prenant e o embriologista Gustav Born, sugeriram a função de secreção interna ao corpo lúteo. Ambos tinham concepções diferentes em relação a essa função endócrina. Prenant acreditava que era para suprimir a ovulação durante a gravidez e Born acreditava que era para proteger o embrião e facilitar sua implantação no útero. Devido as dificuldades experimentais, Prenant não conseguiu provar sua teoria. Born também não conseguiu testar sua hipótese devido uma doença

fatal, mas em seu leito de morte exigiu que o ex-aluno ginecologista, Ludwig Fraenkel, continuasse os experimentos (CORNER, 1974). Em 1910, Fraenkel conseguiu provar a teoria de Gustav Born (FRAENKEL, 1903), seus experimentos constituíram a primeira evidência real apontando para o corpo lúteo como glândula de secreção interna (ALLEN, 1970) necessária para a transformação da mucosa uterina da fase proliferativa para a secretória (SLOTTA, 1975), além disso, expos que os ovários contribuíam para a gravidez e não somente com o fornecimento de óvulos. Os anos seguintes apenas deram evidências adicionais de que o corpo lúteo era de fato uma glândula de secreção interna (ALLEN, 1970). Na mesma época, Paul Ancel e Paul Bouin, ambos pesquisadores franceses, estudaram outro aspecto da fisiologia do corpo lúteo, a histologia do endométrio do coelho na gestação e fizeram a suposição que alterações histológicas do endométrio eram produzidas pela atividade endócrina do corpo lúteo (CORNER, 1974). As descobertas feitas por Fraenkel, Ancel e Bouin forneciam instruções precisas que permitiam identificar e isolar o hormônio do corpo lúteo, no entanto, devido a primeira guerra mundial não foi possível reunir os fatos descobertos. Somente em 1926, Willard Allen, médico e químico orgânico, convidado a se juntar ao professor George Corner na Universidade de Rochester, conseguiram reunir as pesquisas realizadas até o momento e assim, iniciaram os experimentos (CORNER, 1974). Após dois anos incessantes de experimentos, Allen e Corner finalmente conseguiram constatar que nos extratos do corpo lúteo havia um hormônio especial que preparava o útero para receber o embrião e induzia a proliferação do endométrio preparando para a gestação (ALLEN & CORNER 1929a,b; CORNER, 1974). O próximo passo consistia em extrair o hormônio para sua forma mais pura. A corrida pelo isolamento era clara, pois, cinco laboratórios (1. Karl Slotta, Erich Fels e Hans Ruschig; 2. Fevold e Hisaw; 3. Allen e Winsterstein; 4. Hartmann e Wettstein; 5. Butenandt e Westphal) haviam anunciado a obtenção da fração cristalina por meio dos extratos do corpo lúteo, mas nenhum detalhe definitivo das propriedades físicas havia sido fornecido (ALLEN & WINTERSTEINER 1934; SLOTTA, 1975). Na **Figura 20.2**, é possível observar a foto clássica de Butenandt trabalhando no isolamento da progesterona (BUTENANDT; WESTPHAL; HOHLWEG, 1934).

Em 1930, durante o processo de obtenção do hormônio em forma cristalina, Allen e Corner resolveram nomear o hormônio do corpo lúteo de progestina (CORNER, 1974) e durante 5 anos o termo foi usado na literatura evidenciando o significado literal da palavra de hormônio que suporta ou auxilia a gravidez (ALLEN, 1970). Para ajudar no trabalho químico Allen convidou Oskar Wintersteiner, da Universidade de Columbia, a se juntar em suas pesquisas. Wintersteiner era treinado na técnica de microanálise e identificação, e assim, juntos conseguiram obter o hormônio na forma cristalina em 1933 e no mesmo ano completaram a purificação e a fórmula empírica (ALLEN & WINTERSTEINER, 1934; ALLEN, 1974). Em 1934 os grupos de pesquisadores envolvidos anunciaram o hormônio na forma cristalina (ALLEN & WINTERSTEINER, 1934; BUTENANDT & WESTPHAL, 1934; HARTMANN & WETTESTEIN, 1934; SLOTTA, *et al*. 1934; ALLEN, 1974). Em sua publicação Allen & Winsterstein continuaram a utilizar o nome pro-gestina para se tratar do hormônio descoberto e agora isolado, Butenandt não selecionou nenhum nome em seu artigo, no entanto, Karl Slotta decidiu intitular de luteosterone, devido o prefixo ‘luteo’ se referir ao corpo lúteo e o ‘sterone’ identificar o hormônio como um ce-

tosteroide (ALLEN, 1970). No mesmo ano, Aldoph Butenandt determinou a fórmula estrutural e em poucos meses produziram o hormônio sinteticamente ao converter o pregnanodiol em uma forma quimicamente pura (BUTENANDT & SCHIMIDT, 1934; FERNHOLZ, 1934; ALLEN, 1974; CORNER, 1974). Em 1935, Allen foi convidado para ser delegado oficial de uma Conferência Especial da Organização da Saúde da Liga das Nações, em Londres, responsável por estabelecer padrões internacionais para hormônios sexuais. Nesse evento o nome progesterona foi concretizado com a ajuda de Alan Parkes, conhecido pelas contribuições em fisiologia reprodutiva, Guy Marrian conhecido por isolar estriol e pregnanodiol da urina de grávidas e Willard Allen. Em busca de um nome ideal, consideraram as palavras progestenona e pro-gesterona, nomes que Corner & Allen já haviam sugerido a Slotta alguns meses antes via correspondência. Parkes & Marrian convenceram Allen de que progesterona era uma palavra mais eufônica que progestenona, além de descrever melhor as propriedades biológicas e químicas do hormônio (ALLEN 1970, 1974). Alguns dias depois durante um jantar dado pelo presidente da conferência, com o objetivo de tentar convencer os cientistas a utilizarem o nome progesterona, Allen e seu grupo propuseram o nome à Butenandt e à Karl Slotta. Para que houvesse concordância, foi enfatizado que a progesterona possuía o "*progest*" de progestina e o "*sterone*" de luteosterone.

Figura 20.2 Foto clássica de Adolf Butenandt e colaborador realizando o isolamento da progesterona. Embora seja uma das fotos mais conhecidas em relação à descoberta da progesterona, é importante destacar que o isolamento desse hormônio foi anunciado quase simultaneamente por cinco grupos independentes, incluindo: i) Karl Slotta, Erich Fels e Hans Ruschig; ii) Fevold & Hisaw; iii) Allen & Winsterstein; iv) Hartmann & Wettstein; v) Butenandt & Westphal. Em 1939, Butenandt & L. Ruzicka ganharam o Prêmio Nobel por seu trabalho sobre os esteroides sexuais femininos e masculinos.



Fonte: Modificado de BUTENANDT, WESTPHAL & HOHLWEG (1934).

Assim, mediante aprovação dos pesquisadores envolvidos, foi recomendado durante a conferência a adoção do nome progesterona para o hormônio progestacional cristalino puro, ademais, os nomes testosterona, estrona, estradiol, estriol e androsterona emergiram desta conferência e ainda são utilizados mundialmente (ALLEN, 1970; SLOTTA, 1983). Prontamente em 1935, Allen, Butenandt, Corner e Slotta publicaram juntos o nome progesterona para unificação e utilização na literatura científica (ALLEN *et al*. 1935). Logo a progesterona (P4) foi considerada para aplicação em terapia humana, principalmente para reposição hormonal (KORENSHEVSKY & JONES, 1948) e contracepção oral (PINCUS *et al*., 1958; GOLDZIEHER, 1964), no entanto, a síntese desse hormônio a partir do colesterol realizada por Butenandt em 1939 consistia em um processo de alto custo e pequena quantidade (BUTENANDT & WESTPHAL, 1934; NORRIS, 1987). E então, Russel Marker em 1943 ao utilizar uma planta mexicana, Dioscorea, como matéria-prima, gerou menores custos no processo de produção do hormônio, assim, além da produção em larga escala ser estimulada por esse processo, a progesterona sintetizada se tornou precursora preferencial na preparação industrial da cortisona (MARKER *et al*., 1947; DICZFALUSY, 1979). Apesar da produção em larga escala, a progesterona não havia sido administrada via oral devido as suas características de má absorção e liberação rápida (MAXSON & HARGROVE, 1985; SITRUK-WARE *et al*., 1987), em razão disso, foram disponibilizados derivados sintéticos, com o objetivo de imitar as funções biológicas do hormônio natural, porém com biodisponibilidade maior (SITRUK-WARE *et al*., 1987). Essas substâncias são conhecidas como progestinas sintéticas, sua síntese procede de moléculas semelhantes à progesterona ou testosterona e entre os compostos mais conhecidos estão o acetato de medroxiprogesterona (MPA), o levonorgestrel (LNG) e o acetato de norentidrona (NETA) (MAXSON & HARGROVE, 1985; SITRUK-WARE *et al*. 1987; STANCZYK *et al*., 2013) (**Figura 20.3**).

Quando comparados a P4, esses compostos se diferem não só na estrutura química como também em propriedades farmacológicas e podem se ligar a outros receptores da família dos esteroides e assim produzir efeitos antiandrogênicos ou androgênicos, antiestrogênicas ou estrogênicas, antimineralocorticoides ou similar a glicocorticoides (SITRUK-WARE, *et al*. 1987).

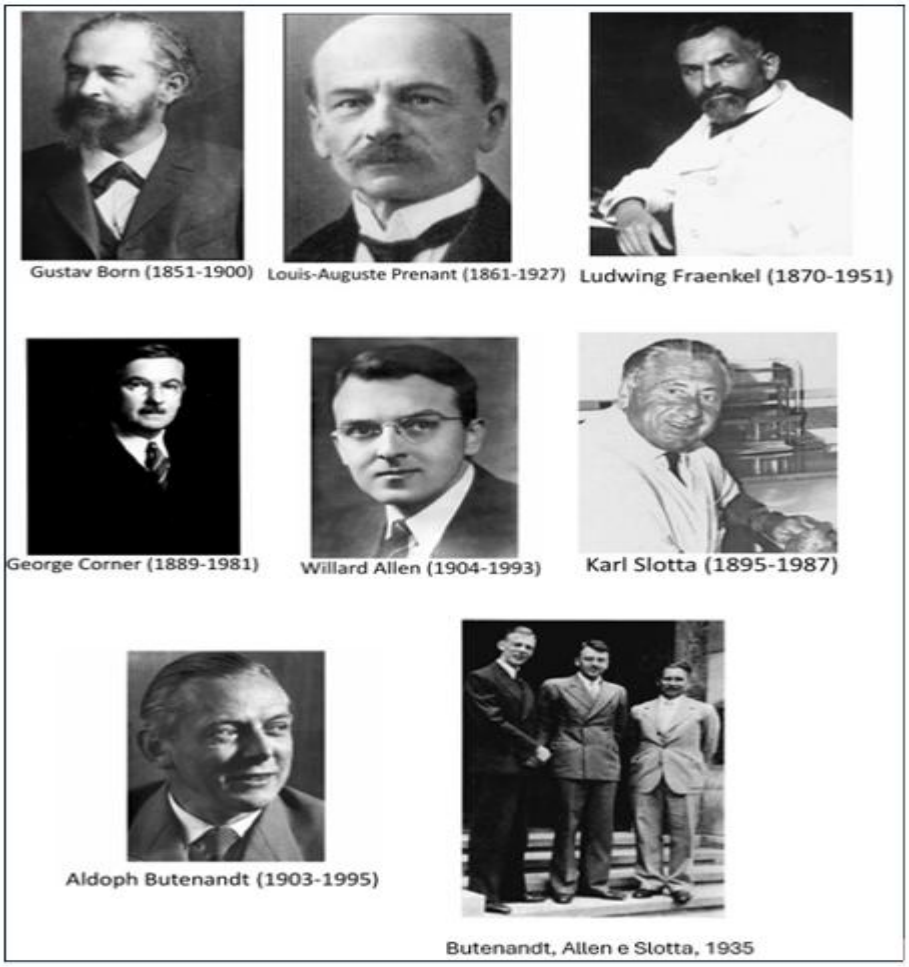
Embora apresentem biodisponibilidade maior que a P4, as progestinas sintéticas apresentavam diversas desvantagens e não eram capazes de reproduzir por completo a atividade biológica do hormônio natural (MAXSON & HARGROVE, 1985). Assim, pesquisas foram iniciadas na tentativa de gerar uma forma oral ativa de P4 e então, no final dos anos 70, foi demonstrado que a diminuição do tamanho das partículas de progesterona abaixo de 10 mm através da micronização aumentava substancialmente a biodisponibilidade do hormônio. E nos anos 80 uma forma micronizada oral suspensa em óleo tornou-se disponível na França (MAXSON & HARGROVE 1985), o que representou não só um avanço em termos científicos, mas uma esperança para utilização de progestágenos em esquemas de reposição hormonal sem os malefícios apresentados pelas progestinas.

CONCLUSÃO

Em síntese, a trajetória do conhecimento sobre a progesterona reflete a própria evolução da endocrinologia reprodutiva, marcada por observações iniciais de caráter morfológico, hipóteses fisiológicas pioneiras e, posteriormente, por avanços experimentais e químicos decisi-

vos. Desde as descrições originais de Regnier de Graaf até o isolamento, caracterização estrutural, padronização de nomenclatura e síntese do hormônio, o corpo lúteo se consolidou como uma glândula endócrina essencial à reprodução. A elucidação de suas funções permitiu não apenas compreender os mecanismos fundamentais da gestação, mas também impulsionar aplicações clínicas relevantes. Entretanto, embora as progestinas sintéticas tenham ampliado a viabilidade terapêutica e contraceptiva por apresentarem maior biodisponibilidade oral, suas diferenças estruturais em relação à progesterona natural resultaram em perfis farmacológicos distintos, frequentemente associados a efeitos adversos decorrentes da interação com outros receptores esteroidais. Nesse contexto, o desenvolvimento e a introdução clínica da progesterona micronizada representaram um avanço significativo, ao permitir a administração oral do hormônio natural com maior fidelidade à sua atividade biológica e melhor perfil de segurança. Assim, a história da progesterona evidencia não apenas o progresso técnico-científico, mas também a importância de estratégias terapêuticas que preservem a ação fisiológica do hormônio, reafirmando seu papel central na biologia e na medicina reprodutiva modernas.

Figura 20.3 Foto individual dos principais pesquisadores envolvidos da descoberta, isolamento e caracterização da progesterona e foto com Aldolph Butenandt, Willard Allen e Karl Slotta na Segunda Conferência de Padronização de Hormônios Sexuais, realizada em Londres em 1935, na qual o termo progesterona foi concebido.



Fonte: Esquema montado pelo autor a partir das ilustrações de artigos descritos neste capítulo e imagens de domínio público.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, W. *et al*. Nomenclature of Corpus Luteum Hormone. Nature, v. 136, p. 303, 1935. DOI: 10.1038/136303a0.

ALLEN, W.M. Progesterone: How did the name originate? Southern Medical Journal, v.63, n. 10, p. 1151-1155, 1970. DOI:10.1097/00007611-197010000-00012.

ALLEN, W.M. Recollections of my life with progesterone. Gynecologic and Obstetric Investigation, v.5, p. 142–182, 1974. DOI:10.1159/000301649.

ALLEN, W.M. & CORNER, G.W. Physiology of the corpus luteum. Ii. Production of a special uterine reaction (pregestational proliferation) by extracts of the corpus luteum. American Journal of Physiology, v. 88, n. 2, p. 326–339, 1929a. DOI:10.1152/ajplegacy.1929.88.2.326.

ALLEN, W. M.; CORNER, G. W. Physiology of the corpus luteum. III. Normal growth and implantation of embryos after very early ablation of the ovaries. American Journal of Anatomy, v. 70, n. 3, p. 465–499, 1942. DOI: https://doi.org/10.1002/aja.1000700306

ALLEN, W.M.; WINTERSTEINER, O. Crystalline Progestin. Journal of Biological Chemistry, v. 107, p. 321–336, 1934. DOI: 10.1126/science.80.2069.190-a.

BEARN, J. G. De Mulierum Organis Generationi Inservientibus 1672, by Reinier De Graaf. Facsimile with an introduction by J. A. van Dongen, Nieuwkoop, B. de Graaf, 1965. Medical History, v. 10, p. 297 – 299, 1966. DOI: 10.1017/S0025727300011248.

BUTENANDT, A. & SCHIMIDT, J. Über Pregnanol-(20)-on-(3). Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series), v. 67, p. 1893 – 1896, 1934. DOI:10.1002/cber.19340671124.

BUTENANDT, A. & WESTPHAL, U. Zur Isolierung und Charakterisierung des Corpus-luteum Hormons. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series), v. 67, 1440-1442, 1934. DOI: 10.1002/cber.19340670831.

BUTENANDT, A.; WESTPHAL, U., HOHLWEG, W. Ober das Horman des Corpus luteum. Zeitschrift fur Physiologische Chemie, v. 227, p. 84-98, 1934. DOI: 10.1002/cber.19340670831.

DICZFALUSY, E. Gregoy Pincus and Steroidal Contraception: A New Departure in the History of mankind. Journal of Steroid Biochemistry, v. II, p. 3–11, 1979. DOI: 10.1016/B978-0-08-023796 1.50006-2.

FERNHOLZ, E. Zur Synthese des Corpus-luteum-Hormons (Vorläuf. Mitteil.). Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series), v. 67, p. 1855–1855, 1934. DOI: 10.1002/cber.19340671118.

GOLDZIEHER, J.W. Newer Drugs in Oral Contraception. The Medical clinics of North America, v. 48, p. 529–545, 1964. DOI: 10.1016/S0025-7125(16)33479-4.

HARTMANN, M. & WETTESTEIN, A. Ein krystallisiertes Hormon aus Corpus luteum. (Vorläufige Mitteilung). Helvetica Chimica Acta, v. 17, p. 878–882, 1934. DOI: 10.1002/hlca.193401701111.

HOUSHDARAN, S. *et al*. Progestins Related to Progesterone and Testosterone Elicit Divergent Human Endometrial Transcriptomes and Biofunctions. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, p. 1–22, 2020. DOI:10.3390/ijms21072625.

HOUTZAGER, H. L. Reinier De Graaf and his contribution to reproductive biology. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, v. 90, p. 125–127, 2000. DOI: 10.1016/S0301-2115(00)00258-X.

HOUTZAGER, H. L. Reinier de Graaf. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, v. 12, p. 385–387, 1981. DOI: 10.1016/0028-2243(81)90083-6.

KORENSHEVSKY, V. & JONES, V.E. The effects of progesterone, oestradiol, thyroid hormone, and androsterone on the artificial premature climacteric of pure gonadal origin produced by ovariectomy in rats. Journal of gerontology, v. 3, p. 21–39, 1948. DOI: 10.1093/geronj/3.1.21.

MANN, R. J. Regnier de Graaf, 1641-1673, investigator. Fertility and Sterility, v. 27, p. 466–468, 1976. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)41788-7.

MARKER, R. E. *et al*. New Sources for Sapogenins. Journal of the American Chemical Society, v. 69, p. 2242, 1947. DOI: https://doi.org/10.1021/ja01201a515.

MAXSON, W. S. & HARGROVE, J. T. Bioavailability of oral micronized progesterone. Fertility and Sterility, v. 44, p. 622–626, 1985. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)48977-6.

NORRIS, R. V. Historical Development of Progesterone Therapy. In Premenstrual Syndrome, Springer, p. 273–285. Orgs B Ginsburg & B Carter. Boston, 1987. DOI: 10.1016/B978 032303506-4.10264-0.

PINCUS, G. *et al*. Fertility control with oral medication. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 75, p. 1333–1346, 1958. DOI: 10.1016/0002-9378(58)90722-1.

PRENANT, L. La valeur morphologique du corps jaune. Rev. Gén. Sci. 9: 646-650, 1898. In: Die physiologische Rolle des Progesterons. Die Gestagene, v.1, p. 515-719, 1969. DOI: 10.1007/978-3-662-00826-3_2.

SETCHELL, B. P. The contributions of Regnier de Graaf to reproductive biology. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, v. 4, p. 1–13, 1974. DOI: 10.1016/0028-2243(74)90003-3.

SITRUK-WARE, R. *et al*. Oral Micronized Progesterone. Bioavailability pharmacokinetics, pharmacological and therapeutic implications: a review. Contraception, v. 36, p. 373–402, 1987 DOI: 10.1016/0010-7824(87)90088-6.

SLOTTA, K. H. Progesterone. Trends in Biochemical Sciences, v. 8, p. 417–419, 1983. DOI: https://doi.org/10.1016/0968-0004(83)90309-2.

SLOTTA, K. H. The isolation of progesterone. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 121, p. 428, 1975. DOI: 10.1016/0002-9378(75)90028-9.

SLOTTA, K. H.; RUSCHING, H.; FELS, E. Reindarstellung der Hormone aus dem Corpus Luteum. Berichte der deutschen chemischen, v. 67, p. 1270-1273, 1934. DOI: https://doi.org/10.1002/cber.19340670729.

STANCZYK, F. Z. *et al*. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: Differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. Endocrine Reviews, v. 34, p. 171–208, 2013. DOI:10.1210/er.2012.