

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XXII Seminário de Iniciação Científica

VIA DE ADMINISTRAÇÃO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL UTILIZADA POR MULHERES PÓS-MENOPAUSA E A SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS APRESENTADAS¹

Gabriela Tassotti Gelatti², Christiane De Fátima Colet³, Karla Renata De Oliveira⁴, Evelise Moraes Berlezi⁵.

¹ Estudo vinculado a Pesquisa Institucional “Estudo Multidimensional de Mulheres Pós-Menopausa do Município de Catuípe/RS”, pertencente ao Grupo de Pesquisa Estudos Epidemiológicos e Atenção à Saúde da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI).

² Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da UNIJUI. Bolsista de Iniciação Científica PIBIC/CNPq. E-mail: gabriela.gelatti@hotmail.com.

³ Farmacêutica. Docente do Departamento de Ciências da Vida (DCVida) da UNIJUI. E-mail: chriscolet@yahoo.com.br.

⁴ Farmacêutica. Docente do DCVida da UNIJUI. E-mail: karla@unijui.edu.br.

⁵ Fisioterapeuta. Docente do DCVida da UNIJUI. Orientadora da Bolsista de Iniciação Científica. E-mail: evelise@unijui.edu.br.

Introdução

Na menopausa, o declínio dos níveis de estrogênio plasmático faz com que muitas mulheres sofram com os sintomas próprios desse período (FEBRASGO, 2010). A terapia de reposição hormonal (TRH) é indicada como medida terapêutica para o alívio destes sintomas nesta etapa da vida, com benefícios consideráveis sobre a qualidade de vida das que recebem o tratamento (FERNANDES et al., 2008).

Com relação à via de administração da TRH, estão disponíveis medicamentos para serem administrados tanto pela via oral quanto parenteral, cada uma delas indicada caso a caso. A via oral é mais difundida pela facilidade de administração, para a qual estão disponíveis combinações de hormônios nas formas farmacêuticas drágeas e comprimidos. A via parenteral também é utilizada, e é representada por adesivos liberadores de hormônios (patch), também conhecida como via transdérmica. Pela via percutânea são administrados géis de hormônio e implantes subdérmicos; e ainda as vias vaginal; nasal (este último não mais disponível no Brasil) e intramuscular (PARDINI, 2007; FEBRASGO, 2010).

Sabe-se que a via de administração da TRH tem influência em vários aspectos metabólicos (POMPEI et al., 2014), pois a administração oral de estrogênio difere da não oral quanto à passagem hepática, o que pode ser vantajoso ou contraindicado em alguns casos (PARDINI, 2007).

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XXII Seminário de Iniciação Científica

Assim, a TRH deve ser individualizada e ajustada de acordo com os sintomas, bem como com a história pessoal e familiar, as preferências da mulher e suas expectativas, já que essa terapêutica inclui uma extensa gama de produtos hormonais, com diferentes doses, podendo ser empregada em diversos regimes e vias de administração, com riscos e benefícios potencialmente diferentes (FERNANDES et al., 2008; FEBRASGO, 2010).

Neste contexto, este estudo tem como objetivo verificar a via de administração da TRH utilizada pelas mulheres, bem como relacionar a via com as doenças apresentadas por estas mulheres.

Metodologia

Trata-se de um estudo observacional, transversal e analítico a partir do banco de dados da pesquisa institucional “Estudo multidimensional de mulheres pós-menopausa no município de Catuípe/RS” da UNIJUI aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Universidade sob Parecer Consubstanciado nº 075/2008, e do banco de dados de dispensação de medicamentos da Farmácia da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) do município de Catuípe/RS.

Foi consultado o banco de dados de dispensação de medicamentos da Farmácia da SMS para identificar as mulheres que receberam TRH, a partir de 2008, e os medicamentos utilizados como TRH, verificando especificamente as mulheres que faziam parte da pesquisa institucional acima referida.

A partir desta busca, foi constatado que 28 mulheres participantes do projeto supracitado retiraram TRH na SMS de Catuípe/RS, e destas, 16 mulheres aceitaram participar da pesquisa. Para estas, foi aplicado um questionário em suas residências, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A coleta de dados foi realizada entre o período de outubro de 2013 a junho de 2014. As variáveis de interesse para coleta de dados foram: características sociodemográficas, medicamentos utilizados e doenças destas mulheres. Cabe salientar que este subprojeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIJUI sob Parecer Consubstanciado nº 271.011.

Resultados e discussão

As 16 participantes do estudo apresentaram média de idade de 61,4±4 anos, com mínima de 56 e máxima de 69 anos. Com relação à moradia, 81,2% residem na área urbana e 18,8% na área rural. Em relação ao estado civil, observou-se que 68,8% são casadas, entre as mulheres que possuem renda própria 50% relataram receber de um a dois salários mínimos. Quanto à escolaridade, constatou-se que 75% das mulheres não concluíram o ensino fundamental.

Os principais motivos de indicação da TRH foram ressecamento vaginal (56,3%) e fogachos (18,8%). Quanto à via de administração, 100% das mulheres utilizaram TRH por via vaginal, na forma farmacêutica creme (estriol 0,625mg). Destaca-se que no município de Catuípe/RS o

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XXII Seminário de Iniciação Científica

medicamento disponível para realização da reposição hormonal é o estriol 0,625mg na forma farmacêutica comprimido e creme vaginal. Porém na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais de 2013 (RENAME) estão elencados, além do estriol em creme vaginal (1mg/g), os estrogênios conjugados na forma de comprimido (0,3mg) e creme vaginal (0,625mg/g) (BRASIL, 2013).

As diferentes formas de administração de estrogênios têm como objetivo comum a obtenção de estrogenicidade plasmática suficiente para o alcance dos objetivos considerados com a sua indicação. Porém, não se pode considerar que os distintos estrogênios empregados em suas diferentes vias de administração, tenham, uniformemente, os mesmos efeitos sobre o organismo (FERNANDES et al., 2008). Sendo assim, em função dos efeitos da via de administração da TRH, pode-se fazer uma escolha mais adequada a cada caso.

Quando o hormônio é administrado por via oral, ele é absorvido no tubo digestivo, atinge o sistema porta chegando ao fígado. Neste, os esteróides são parcialmente metabolizados e também exercem influências no metabolismo hepático por meio de induções enzimáticas. Após essa passagem hepática é que os hormônios da TRH chegarão à circulação sistêmica que os levará aos diversos órgãos e tecidos onde seus efeitos são desejados. Por meio da administração oral, observam-se níveis de estradiol nos sinusóides hepáticos que chegam a quatro vezes os níveis circulantes. Isso ocorre porque o fígado transforma grande parte do estrogênio administrado em outros esteróides menos ativos (FEBRASGO, 2010).

Os níveis supra-fisiológicos de estrogênio provocam a modificação de várias proteínas carreadoras (SHBG, CBG e TGB) sem prejuízo ao organismo e de outras que podem, eventualmente, serem prejudiciais (fatores da coagulação VII, IX, X e substrato de renina) de forma que seu impacto na coagulação e na estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona é mais evidente, podendo elevar a pressão arterial (BRASIL, 2008). Salienta-se neste estudo que 37,5% das mulheres relataram ser hipertensas, as quais utilizam TRH via vaginal, o que pode contribuir para prevenir variações nos valores de pressão arterial.

Em relação às doenças cardiovasculares (DCVs), a via de administração oral exerce um grande impacto sobre o perfil lipídico, pois são necessários níveis elevados de estrogênio em comparação com outras vias, devido à problemas de biodisponibilidade, tais como a transformação de estrogênio em estrona no intestino e o efeito da primeira passagem hepática. Esses níveis de estrogênio aumentam a atividade das enzimas hepáticas lipases e conseqüentemente, os níveis do colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) diminuem, e a síntese de lipoproteína de alta densidade (HDL), principalmente a fração HDL2 é estimulada, dessa forma, ocasiona um efeito cardioprotetor (CALLEJON et al., 2009). Dentre as participantes do estudo, 18,8% referiram apresentar hipercolesterolemia, no entanto, estas mulheres utilizavam TRH via vaginal, o que não

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XXII Seminário de Iniciação Científica

favorece o perfil lipídico. Neste caso, para esta parcela de mulheres, seria mais indicado a utilização de TRH via oral, pois a via vaginal não interfere nos processos hepáticos do metabolismo dos lipídeos e das lipoproteínas e é por este motivo que o estrogênio por via oral incrementa os níveis séricos de HDL e diminuiu os de LDL (FEBRASGO, 2010).

Todavia, o estrogênio age também elevando os níveis de triglicerídeos, provavelmente por aumentar a produção hepática de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e por diminuir os níveis séricos de LDL, em consequência pelo aumento do número de receptores para esta lipoproteína, que passa a ser metabolizada em maior velocidade (CEZARINO et al., 2013). Neste estudo, 12,5% das mulheres relataram apresentar hipertrigliceridemia, sendo que as mesmas utilizavam TRH via vaginal, e com esta via é menos evidente alterações nos níveis de triglicerídeos.

Sabe-se que o tromboembolismo venoso (TEV) é o principal efeito colateral da TRH, pois aumenta o risco de fenômenos tromboembólicos em duas vezes aproximadamente e este risco é incrementado pela obesidade, trombofilia, idade superior a 60 anos, cirurgia e imobilização (SARE et al., 2008). Estudos têm mostrado que o risco de TEV é maior entre usuárias de TRH por via oral do que em não usuárias, ou usuárias de TRH via transdérmica (SCARABIN et al., 2003; CALLEJON et al., 2009). Dentre as participantes deste estudo, 81,3% relataram que nunca tiveram TEV e as demais não sabiam. Esse resultado favorável com relação ao TEV pode estar relacionado ao uso de TRH via vaginal, mesmo que esta seja uma avaliação superficial, uma vez que outros fatores devem ser considerados para essa análise.

Além do exposto, é importante destacar que podem ocorrer náuseas e distúrbios gastrointestinais quando a opção é a administração oral; e ainda sensibilidade mamária, dor de cabeça, retenção de líquido, edema, provável estímulo a leiomiomas e endometriose (BRASIL, 2008). A via transdérmica pode ocasionar reações alérgicas aos adesivos (CEZARINO et al., 2013). Segundo Wannmacher & Lubianca (2004) a administração vaginal de estrogênio acarreta menos efeitos adversos quando comparada a outras vias de administração. Entretanto, podem ocorrer variações individuais e até mesmo relacionadas aos diferentes compostos estrogênicos (BRASIL, 2008).

Em relação à utilização da via parenteral, o estradiol administrado atinge primeiramente a circulação sistêmica e apenas depois chega ao fígado no qual será metabolizado, sendo essa via mais próxima da forma de como o ovário entrega o estradiol endógeno à circulação, ou seja, via circulação sistêmica. Sendo assim, a reposição estrogênica pela via transdérmica não apresenta primeira passagem hepática e isso faz que não ocorram os efeitos indesejáveis na coagulação ou na pressão arterial, embora não favoreça o perfil lipídico (FEBRASGO, 2010).

Outra via de administração da TRH é a vaginal, esta é mais indicada para pacientes com queixas exclusivamente urogenitais (FEBRASGO, 2010). Segundo Brasil (2008), as mulheres com atrofia

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico

Evento: XXII Seminário de Iniciação Científica

urogenital (vaginite atrófica, síndrome uretral ou incontinência urinária), e sem as demais indicações de TRH sistêmica, recomenda-se o uso exclusivo da estrogênio-terapia tópica vaginal, sendo utilizado comumente o estríol. Quando a atrofia for intensa e houver urgência nos resultados, pode ser utilizado creme à base de estrogênios equinos conjugados, sempre atentando para possíveis sintomas ou sinais sistêmicos, como as alterações endometriais ou mastalgia nas mulheres mais idosas e/ou mais sensíveis ao tratamento hormonal. Salienta-se que neste estudo 100% das mulheres utilizaram TRH via vaginal, porém, 18,8% fizeram uso para diminuir os fogachos, sendo este um sintoma vasomotor, e não urogenital. Além disso, houve relatos de utilização para minimizar ardência (18,8%), dor e corrimentos (6,3%). Quando questionadas sobre a eficácia do tratamento, 87,5% das mulheres referiram ter melhora dos sintomas após utilização do creme vaginal e 12,5% não lembravam.

Em suma, ambas as vias de administração, oral e não oral, apresentam prós e contras. As vantagens da via oral são seu menor custo, possibilidade de ajuste de dose, interrupção do tratamento, quando necessário, menor risco de alergia e apresenta efeito cardioprotetor, pois atua favorecendo o perfil lipídico. A via não oral tem boa aceitação pelas mulheres, administração de doses menores, absorção hormonal mais uniforme, em geral não altera os níveis de triglicérides e pressão arterial, e está relacionado com menor ocorrência de TEV (CEZARINO et al., 2014).

No que se refere a concentração do fármaco nos produtos destinados a via não oral, a concentração de estradiol necessária para se obter efeito biológico similar ao de 2mg de estradiol ou de 0,625mg de estrogênios equinos conjugados administrados por via oral é de 50mcg (ou 0,05mg) de estradiol transdérmico (FEBRASGO, 2010).

Neste sentido, é importante que o médico envolvido com o acompanhamento clínico de mulheres na menopausa saiba que para o uso da TRH existe uma multiplicidade de opções terapêuticas, que envolvem diferentes vias de administração e que o tratamento deve ser individualizado, de acordo com a necessidade de cada paciente (FERNANDES et al., 2008).

Conclusões

Observou-se que todas as mulheres fazem uso de TRH por via vaginal, o que, de acordo com os autores consultados, é vantajoso principalmente para as mulheres hipertensas (37,5%) e com hipertrigliceridemia (12,5%), além de ser uma opção mais segura em relação à TRH por via oral para prevenção de TEV. Quanto às mulheres com hipercolesterolemia (18,8%) a opção de TRH por via oral poderia ser analisada, devido às vantagens que a mesma ocasionaria para o perfil lipídico das mesmas, o que pode contribuir para a ocorrência de efeitos cardiovasculares negativos. É importante salientar que as informações foram obtidas por autorrelato, o que considera-se uma limitação do estudo.

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XXII Seminário de Iniciação Científica

Palavras-Chave: Menopausa; Estrogênio; Estriol.

Agradecimentos: Ao CNPq, pela concessão da bolsa de pesquisa.

Referências bibliográficas

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. 8.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- CALLEJON, D.R.; et al. Estradiol Transdérmico e Perfil Lipídico: efeitos em um grupo específico de mulheres brasileiras pós-menopausadas. *Arq Bras Cardiol.* v.93, n.6, p.617-22, 2009.
- CEZARINO, P.Y.A.; et al. Tratamento hormonal no climatério. Moreira Jr Ed. 2013.
- FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Climatério: Manual de orientação. São Paulo: Febrasgo, 2010.
- FERNANDES, C.E.; et al. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). *Arq Bras Cardiol.*, v.91, n.1, p.1-23, 2008.
- PARDINI, D. Terapia Hormonal na Menopausa. *Arq Bras Endocrinol Met.*, v.51, n.6, p.938-42, 2007.
- POMPEI, L.M.; et al. Terapêutica hormonal da pós-menopausa: consequências da via de administração do estrogênio. Moreira Jr Ed., p.1-9, 2014.
- SARE, G.M.; et al. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J*, v.29, p.2031-41, 2008.
- SCARABIN, P.Y.; et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*, v.362, p.428-32, 2003.
- WANNMACHER, L.; LUBIANCA, J.N. Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa: evidências atuais. *Uso racional de medicamentos: temas selecionados*, v.1, n.6, p. 1-6, 2004.