

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA**

**FORMULAÇÕES TÓPICAS MAGISTRAIS PARA TERAPIA DE
REPOSIÇÃO HORMONAL EM MULHERES NO PERÍODO PÓS-MENOPAUSA E A
APLICAÇÃO DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA.**

MARCELLE AMANDA CARNIÉL

Porto Alegre, dezembro de 2013.

MARCELLE AMANDA CARNIÉL

**FORMULAÇÕES TÓPICAS MAGISTRAIS PARA TERAPIA DE
REPOSIÇÃO HORMONAL EM MULHERES NO PERÍODO PÓS-MENOPAUSA E A
APLICAÇÃO DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso entregue a
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como
exigência parcial para a conclusão do curso de
Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cássia Virginia
Garcia.

Porto Alegre, dezembro de 2013.

Dedico este trabalho à minha família.

Obrigada por tudo!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por renovar a cada dia as minhas forças para completar mais esta etapa da minha vida e me dar o discernimento necessário ao longo desta caminhada.

Aos meus pais, Galdino e Adalir, o meu maior agradecimento por sempre me apoiarem e torcerem por mim, em especial à minha mãe, que muito contribuiu para a construção deste trabalho.

À minha irmã Franceline, um agradecimento especial, pela ajuda que sempre me deu e pelo seu companheirismo.

Agradeço à minha amiga e colega Thayse Oliveira, pelo apoio e amizade.

À minha professora orientadora, Dr^a Cássia Virgínia Garcia, por aceitar o meu convite para ser minha orientadora, por acreditar em mim, ouvir pacientemente as minhas sugestões e por partilhar comigo as suas ideias, sempre muito boas e otimistas. Expresso aqui o meu respeito e admiração pela profissional que és.

RESUMO

Esta monografia revisa os aspectos relevantes sobre a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) para mulheres no período pós-menopausa, destacando o uso de preparações magistrais com hormônios bioidênticos e salientando o papel do farmacêutico na atenção farmacêutica a esta paciente. Para a pesquisa, utilizaram-se como ferramentas de busca as bases de dados, livros e *websites* durante o período de 15 de agosto a 18 de novembro de 2013. A TRH para as mulheres no pós-menopausa ainda traz alguns temores, principalmente no que se refere ao aumento do risco de câncer de mama e de útero, porém ela ainda é considerada de primeira escolha para tratar os sintomas vasomotores e urogenitais característicos deste período da vida da mulher. São muitas as formas farmacêuticas industrializadas que são utilizadas para a TRH, entretanto as manipuladas com hormônios bioidênticos para aplicação tópica, como os géis hidroalcoólicos e os cremes, são uma boa opção, visto que há dados na literatura mostrando seus benefícios, incluindo maior eficácia e adesão da paciente, além de efeitos adversos reduzidos e personalização da dose. Além de ser o profissional que manipula os medicamentos, o farmacêutico deve ser o profissional de saúde que auxilia a paciente a fazer o melhor uso possível da formulação preparada e dá aconselhamentos concisos e relevantes através da prestação da atenção farmacêutica, a fim de que a terapêutica seja o mais eficaz e satisfatória possível.

Palavras-chave: Menopausa. Terapia de reposição hormonal. Formulações magistrais. Atenção farmacêutica.

ABSTRACT

This monograph reviews the relevant aspects about the Hormone Replacement Therapy (HRT) for women in the postmenopausal period, highlighting the use of magistral preparations with bioidentical hormones and stressing the role of the pharmacist in pharmaceutical care to this patient. For the research, it was used as a tool for searching the databases, books and websites during the period 15 August to 18 November 2013. HRT for women in postmenopausal still brings some fears, particularly with regard to the increased risk of breast and uterus, but it is still considered the first choice for treating vasomotor symptoms and urogenital characteristic of this period of woman's life. There are many industrial pharmaceutical forms which are used for HRT but solely with the bioidentical hormones for topical application, such as hydroalcoholic gels and creams are a good choice, because no literature data showing benefits, including greater efficacy and accession of the patient, and reduced adverse effects and customization dose. Besides being a professional who handles the medicines, the pharmacist should be the health professional who helps patients make the best possible use of the formulation prepared and gives concise and relevant advice through the provision of pharmaceutical care in order that therapy is the most effective and satisfying as possible.

Keywords: Menopause. Hormone replacement therapy. Magistral preparations. Pharmaceutical care.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	7
1 MENOPAUSA E CLIMATÉRIO	9
2 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL	11
2.1 Hormônios empregados na TRH	11
2.1.1 Estrogênios	11
2.1.2 Progestagênios	12
2.1.3 Androgênio	12
2.1.4 Vias de administração e formas farmacêuticas disponíveis	13
2.1.5 Mecanismo de ação dos hormônios esteroide	14
2.1.6 Vantagens da TRH	15
2.1.7 Riscos associados à TRH	16
3 HORMÔNIOS BIOIDÊNTICOS	17
4 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL TÓPICA	19
4.1 A pele humana	19
4.2 Absorção percutânea dos fármacos	19
4.3 Medicamentos tópicos manipulados	22
5 ATENÇÃO FARMACÊUTICA À MULHER NO PÓS-MENOPAUSA	25
5.1 Informações à paciente	26
CONCLUSÕES	29
REFERÊNCIAS	30
ANEXOS	33

INTRODUÇÃO

Durante o século passado, a expectativa de vida em países industrializados aumentou cerca de 30 anos. Assim, enquanto que no início do século 20 a maioria das mulheres sobreviveu poucos anos a menopausa, agora a mulher saudável deverá gastar cerca de 40% de sua vida no período pós-menopausa (CAUFRIEZ, 2007).

Vários estudos epidemiológicos tem demonstrado que a idade média de início da menopausa natural é estimada em 51 anos nos países ocidentais e quem conduz o início desta fase da vida da mulher é, primariamente, a genética individual, embora possa ser modulada por fatores do meio ambiente, tais como o peso corporal e tabagismo (CAUFRIEZ, 2007).

A terapia de Reposição Hormonal (TRH) é considerada o melhor tratamento para o conjunto de sintomas da menopausa, sendo, pois, indicada com grande frequência como medida terapêutica para alívio dos sintomas desagradáveis, com benefícios consideráveis sobre a qualidade de vida das pacientes que recebem o tratamento, porém exerce em concomitância com o alívio dos sintomas climatéricos, múltiplos outros efeitos sobre órgão e sistemas, podendo trazer consequências benéficas ou malélicas (FERNANDES *et al.*, 2008) e , devido a isso, o número de adeptas a esta terapia decaiu sob a influência de publicações que questionam o risco-benefício desse tratamento (BOSARGE; FREEMAN, 2009). A fim de tentar minimizar os efeitos indesejados da TRH convencional, surgiram os chamados hormônios bioidênticos que teriam ações mais benéficas para o organismo feminino, assim como mínimos efeitos adversos (BOSARGE; FREEMAN, 2009).

Diferentes formulações com estes hormônios são manipuladas por farmacêuticos, baseadas na prescrição de um médico e estão disponíveis para serem aplicadas em várias vias de administração, incluindo a via oral, sublingual, percutâneas, entre outras (Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas e Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, 2012).

O conhecimento técnico-científico dos farmacêuticos que manipulam os medicamentos em farmácias magistrais, mesmo que sejam de acordo com os requisitos exigidos, por si só não garante que os resultados da farmacoterapia preconizada pelo médico sejam efetivos. É necessário informar, aconselhar e educar as pacientes que utilizarão estes medicamentos, a fim de que os melhores resultados sejam obtidos e que esta orientação profissional farmacêutica contribua para a melhora na qualidade de vida da usuária (BASTIANI; MIGUEL; ZANIN, 2005).

Portanto, esta monografia tem o objetivo de revisar os aspectos relevantes sobre a terapia de reposição hormonal para mulheres no período pós-menopausa através de dados presentes na literatura especializada, pesquisados nas bases de dados *Science Direct*, *Scielo*, *PubMed* e Google Acadêmico bem como, também, em fontes primárias de informação e *websites*, durante o período de 15 de agosto a 18 de novembro de 2013, sem limitar ano de publicação. Nesta revisão, destaca-se o uso de preparações magistrais para a TRH com o uso dos hormônios bioidênticos e o importante papel do farmacêutico neste contexto.

REVISÃO DA LITERATURA

1 MENOPAUSA E CLIMATÉRIO

Biologicamente a menopausa é definida como a cessação permanente das menstruações e isso ocorre devido à diminuição da atividade folicular dos ovários, caracterizando-se por flutuações hormonais e ciclos menstruais irregulares (CAUFRIEZ, 2007). É determinada retroativamente a partir da data do último período menstrual, após 12 meses de amenorréia, sem outra causa atribuível (BLAKE, 2006).

O início da menopausa natural ocorre geralmente por volta de 51 anos, porém sabe-se que vários são os fatores que podem interferir no início deste período da vida da mulher. Mulheres mais magras e as tabagistas tem início da menopausa antecipado em 1-2 anos (CAUFRIEZ, 2007). Outro fator que pode interferir é o número de paridades, pois se estima que mulheres com maior número de paridade tenham o início da menopausa mais tardio (MCKINLAY *et al.*, 1972).

O climatério é definido como a transição da fase reprodutiva da mulher para a fase não reprodutiva (VÉLEZ *et al.*, 2008), até início do século passado, era um assunto pouco mencionado em público e causador de grande constrangimento às mulheres nesse período da vida. Devido a isso e a baixa expectativa de vida das mulheres do início do século XX, que não as permitia viver o suficiente para que atingissem o climatério, pouca atenção era dada para este assunto. Este período é uma etapa marcante do envelhecimento feminino, iniciando por volta dos 40 anos e se estendendo até os 65, acompanhado de sintomas clínicos característicos e dificuldades na esfera emocional e social (DE LORENZI *et al.*, 2006).

Uma das principais características clínicas associadas com a menopausa são os sintomas vasomotores, como os episódios transitórios e recorrentes de calor intenso (fogachos) na parte superior dos braços e face, frequentemente seguido de sudorese profusa, rubor da pele e calafrios, e claramente associados à queda dramática dos níveis de estradiol. Este sintoma causa sofrimento considerável, fadiga, defeitos de memória, irritabilidade e desconforto físico agudo, tendo, portanto, um impacto negativo à qualidade de vida das mulheres (CAUFRIEZ, 2007). Outros sintomas comuns da menopausa são secura vaginal e perturbações do sono (BOSARGE; FREEMAN, 2009).

Nos últimos anos, outros fatores relacionados às queixas climatéricas têm sido apontados, além do hipoestrogenismo, visto as frequentes mudanças de comportamento e a maior labilidade emocional nessa fase. Em geral, na sociedade ocidental, a mulher é valorizada pela sua juventude e beleza e, a menopausa é percebida culturalmente como um símbolo do envelhecimento e decrepitude, cuja ocorrência pode favorecer sentimentos de desvalia e baixa auto-estima, potencializando o sofrimento trazido pelos sintomas climatéricos (DE LORENZI *et al.*, 2009).

Em um estudo de De Lorenzi *et al.*, em 2006, que avaliou a qualidade de vida de 323 mulheres climatéricas entre 45 e 60 anos, verificou-se que a 50 % a 70% delas manifestavam sintomas somáticos, como os calorões e atrofia urogenital, até dificuldades emocionais, tais como, irritabilidade, depressão, ansiedade, desordens do sono e dificuldades sexuais. Este estudo pode concluir que a qualidade de vida das mulheres neste período mostrou-se comprometida.

A literatura científica tem demonstrado que a suplementação com hormônios tem o potencial de melhorar a qualidade de vida e prevenir ou reverter os muitos sintomas e condições associadas com o envelhecimento, incluindo fadiga, depressão, a osteoporose, perda de libido e doenças do coração (SCHWARTZ; HOLTORF, 2011).

2 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

Até 2025 serão, aproximadamente, 1,1 bilhão de mulheres com mais de 50 anos no mundo e os médicos se deparam com a magnitude e o significado desta explosão no número de pacientes que procuram manter, e até melhorar, a sua saúde. Mulheres que estão na menopausa e pós-menopausa não aceitam mais um “tapinha” nas costas e um antidepressivo como a melhor terapia para sintomas pós-menopausa, muitas vezes causado pelo envelhecimento e sua consequente perda de hormônios (SCHWARTZ; HOLTORF, 2011).

A TRH foi introduzida primeiramente para o tratamento dos distúrbios menstruais, dos sintomas climatéricos e da atrofia urogenital. A partir de seu uso clínico, podem-se observar benefícios secundários e suas indicações se ampliaram ao longo do tempo. Ela não se constitui uma medida isolada e única, devendo ser parte de uma estratégia global, que inclui entre outras ações, as recomendações sobre o estilo de vida, relativas à dieta, exercícios, tabagismo e álcool, com o objetivo de manter a saúde das mulheres na pós-menopausa. A TRH deve ser individualizada e ajustada de acordo com os sintomas e as necessidades de prevenção, assim como de acordo com história pessoal e familiar, os resultados de investigações apropriadas, as preferências da mulher e suas expectativas. Este tratamento inclui uma extensa gama de produtos hormonais, com diferentes doses, empregadas em diversos regimes e vias de administração, com riscos e benefícios potencialmente diferentes, que devem ser do conhecimento dos profissionais médicos em geral (FERNANDES *et al.*, 2008).

2.1 Hormônios empregados na TRH

2.1.1 Estrogênios

A TRH consiste fundamentalmente na reposição de estrogênios. Estes devem ser empregados, isoladamente, nas mulheres climatéricas sem útero. Quando a histerectomia não for total, ou seja, na presença de algum resíduo de endométrio, casos graves de endometriose prévia, de carcinoma endometrióide, de câncer de ovário, de adenocarcinoma de endométrio tratado há menos de cinco anos, deve-se associar um progestagênio (FERNANDES *et al.*, 2008).

Os estrogênios empregados em TRH são o estradiol, os estrogênios conjugados equinos, o estriol e o promestrino, sendo que os dois últimos são empregados apenas por via vaginal. Os demais podem ser administrados por diferentes vias, como a oral, transdérmica e injetável, porém o preceito básico é que, independente da via, seja administrada doses mínimas possíveis (FERNANDES *et al.*, 2008).

Os estrogênios conjugados, acima citados, são extraídos da urina de éguas prenhas. Assim, é uma mistura de, pelo menos, dez potentes estrogênios placentários do animal, incluindo compostos apresentados apenas durante a gestação. Devido a isso, além de apresentar os riscos potenciais ligados ao processo de purificação, a atividade pode variar de um lote para o outro (CAUFRIEZ, 2007).

A terapia à base de estrogênio tem função de aliviar os calorões e os sintomas de atrofia e secura vaginal, além da preservação da densidade mineral óssea, reduzindo os riscos de fraturas (BOSARGE; FREEMAN, 2009).

2.1.2 Progestagênios

Progestagênio é definido como um hormônio que promove atividade secretória sobre um endométrio previamente estrogenizado. São obtidos por síntese e a depender da molécula que lhes deu origem podem ser referidos como estruturalmente relacionados à progesterona, à testosterona ou à espirolactona. O seu emprego é obrigatório em pacientes com útero intacto ou em pacientes submetidas à histerectomia parcial em que existe resíduo de cavidade endometrial (FERNANDES *et al.*, 2008).

A adição de progestagênios à TRH serve para proteger o endométrio contra risco de desenvolvimento de câncer. Estes hormônios também promovem a formação de osso diretamente e proporcionam uma diminuição dos efeitos osteoporóticos dos glicocorticóides (WADDELL; O'LEARY, 2002).

2.1.3 Androgênio

Este hormônio (testosterona) deve ser indicado apenas para mulheres com sinais clínicos e sintomas de insuficiência androgênica e não podem ser indicados para as pacientes na pós-menopausa que não estejam com os níveis adequados de estrogênios. Os androgênios melhoram a qualidade de vida e a função sexual de mulheres que não tiveram seus ovários

retirados ou que tenham falência adrenal e também diminuem os fogachos quando só a estrogênoterapia não está surtindo o efeito desejado. Porém, eles só podem ser associados com estrogênios se também houver reposição com progestagênios para a adequada proteção do endométrio (FERNANDES *et al.*, 2008).

2.1.4 Vias de administração e formas farmacêuticas disponíveis

Hoje, a mulher no pós-menopausa pode contar com uma gama extensa de medicamentos oferecidos para a TRH, na qual fármacos podem ser administrados por via oral e por vias não-orais. Estas compreendem a via tópica (através de géis, cremes e adesivos contendo hormônios que se aplicam sobre a pele), os implantes de hormônios (biodegradáveis ou não) que são inseridos no tecido subcutâneo, a via vaginal indicada apenas para o tratamento das manifestações atróficas urogenitais (através de óvulos ou cremes vaginais) e a via nasal através de instilação nasal de hormônios, conforme observado na figura 1 (FERNANDES *et al.*, 2008).

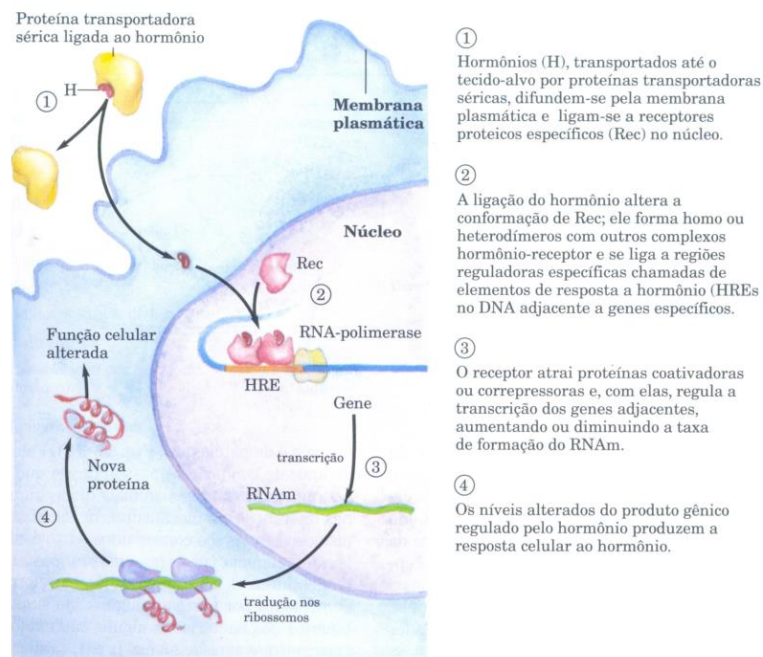
Figura 1. Alguns medicamentos industrializados disponíveis no Brasil

NOME COMERCIAL	FABRICANTE	AÇÃO HORMONAL DIRETA		APRESENTAÇÃO
		ESTRÓGENO	PROGT. / OUTRO	
Activelle	Medley	Estradiol 1mg	Noretisterona 0,5mg	Estojo 28 cps.
Aerodiol	Servier	Estradiol hemi-hidratado	-	Instilação nasal = 150µg
Angelic	Schering do Brasil	Estradiol 1mg	Drospiriona 2mg	28 cps. (contínuo)
Avaden	Schering do Brasil	Estradiol 1mg	Gestodeno 25µg	28cps (16/12) cíclico
Bergamo Estriol	Bergamo	Estriol	-	Crema vaginal
Cicloprimogyna	Schering do Brasil	Estradiol, Valerato 2mg	Levonorgestrel 0,25mg	Bifásico (11/10) 21 cps.
Cliane	Schering do Brasil	Estradiol 2mg	Noretisterona 1mg	Blister 28 cps.
Climene	Schering do Brasil	Estradiol, Valerato 2mg	Ciproterona, Acet. 1mg	Bifásico (11/10) 21 cps.
Colpotrofina (caps. vaginais)	Byk	Promestrieno 20mg	-	20 cápsulas
Colpotrofina (creme vaginal)	Byk	Promestrieno	-	30g c/ aplicador
Dilena	Organon	Estradiol, Valerato 2mg	Medroxiprogest 10mg	Bifásico (11/10) 21 cps.
Elamax	Biolab/Sanus	Estradiol, Valerato 2mg	Ciproterona, Acet. 1mg	Bifásico (11/10) 21 cps.
Estalis	Novartis	Estradiol 50mcg/dia	Noretisterona 140mcg/d	Transdérnico Monofase
Estalis SQ	Novartis	Estradiol 50mcg/dia	Noretisterona 250mcg/d	Transdérnico Bifásico
Estandron P	Organon	Estradiol	Testosterona	1 amp. IM / mês
Estracomb TTS	Novartis	Estradiol 50mcg/dia	Noretisterona 250mcg/d	Transdérnico Bifásico
Estraderm Matrix 25, 50, 100	Novartis	Estradiol 25,50,100	-	Transdérnico Monofase
Estraderm TTS 25, 50, 100	Novartis	Estradiol 25,50,100	-	Transdérnico Monofase
Estragest TTS	Novartis	Estradiol 25 mcg /dia	Noretisterona 125mcg/d	Transdérnico Monofase
Estreva	Merck	Estradiol 1,5 mg	-	Blister c/ 21 e 28 cps.
Estreva Gel	Merck	Estradiol 0,5 mg dose	-	Transdérnico Gel
Estrofem 2mg	Medley	Estradiol 2 mg	-	Blister 28 cps.
Estrogenon (comprimidos)	Sanval	EEConjugados 0,625mg	-	Blister 21 cps.
Estrogenon (crm. vaginal)	Sanval	EEC	-	25g c/ aplicador
Estrógenos conjugados	Sintofarma	EEC 0,625	-	Blister c/ 21 e 28 cps.
Fem 7	Merck	Estradiol	-	Transdérnico Semanal
Gineburno	Dovalle	EEC 0,625	-	Blister c/ 28 dgs.
Hormodose	Farmasa	Estradiol 75mcg/dose	-	Transdérnico Gel
Kliogest	Medley	Estradiol 2 mg	Noretisterona 1mg	Estojo 28 cps.
Libiam	Libbs	-	Tibolona 2,5mg	Blister 28 cps.
Lindisc 50	Schering do Brasil	Estradiol 50mcg/dia	-	Transdérnico Semanal
Lidisc DUO	Schering do Brasil	Estradiol 50mcg/dia	Levonorgestrel	Transdérnico Bifásico
Libiam 2,5	Libbs	-	Tibolona 2,5mg	28 cps.
Libiam 1,25	Libbs	-	Tibolona 1,25mg	28 cps.
Livial	Organon	-	Tibolona 2,5mg	Blister 28 cps.
Livolon 2,5	Biolab/Sanus	-	Tibolona 2,5mg	30 cps.
Livolon 1,25	Biolab/Sanus	-	Tibolona 1,25mg	30 cps.
Menosedan	Haller	EEC 0,4 - 0,625 - 1,25	-	Blister c/ 21 e 28 dgs.

2.1.5 Mecanismo de ação dos hormônios esteroides

Os hormônios esteroides atuam no núcleo da célula e alteram a expressão gênica (figura 2). Eles são moléculas muito hidrofóbicas e não se dissolvem no sangue, portanto são transportados do ponto de liberação até os tecidos-alvo por proteínas transportadoras específicas. Nas células-alvo, os hormônios esteroides atravessam a membrana plasmática por simples difusão e se ligam a receptores proteicos específicos no núcleo. Estes receptores, quando não estão ligados aos esteroides, agem como supressores da transcrição dos genes-alvo. Quando o hormônio se liga ao seu receptor, ocorre uma alteração na conformação deste receptor proteico, tornando este capaz de interagir com sequências reguladoras específicas no DNA, chamadas de HRE (elementos de resposta a hormônios) e, assim, alteram a expressão gênica. O complexo receptor-hormônio quando acoplado ao DNA intensifica a expressão de genes específicos adjacentes aos HREs, com a ajuda de diversas outras proteínas necessárias para a transcrição. Para que os efeitos máximos dos hormônios ocorram, é necessário horas ou dias, pois é o tempo necessário para que as alterações na síntese de RNA e posterior síntese de proteínas ocorram e se tornem evidentes (NELSON; COX, 2011).

Figura 2- Mecanismo de ação dos hormônios esteroides



Fonte: Nelson; Cox, 2011, p-457.

2.1.6 Vantagens da TRH

Apesar de haver algumas contraindicações para a TRH, tais como, câncer de mama atual ou suspeita, câncer endometrial atual, sangramento vaginal não diagnosticado, hiperplasia endometrial não tratada, tromboembolismo venoso atual, doença isquêmica do coração, doença cerebrovascular, lúpus eritematoso sistêmico ativo e doença hepática ativa, em geral, parece que a TRH pode seguramente ser oferecida às mulheres com sintomas da menopausa moderados a grave. O tratamento mais eficaz para o alívio dos sintomas da menopausa é o estrogênio. Estudos randomizados apontam que pode haver até 75% de redução na frequência de ondas de calor. Outros sintomas relacionados com a menopausa, como alterações de humor, distúrbios do sono, disfunção sexual e mialgia podem melhorar com o tratamento hormonal (O'NEILL; EDEN, 2011).

Esta terapia também é eficaz na prevenção da perda óssea associada com menopausa e em reduzir a incidência de todas as questões relativas à osteoporose como as fraturas, incluindo vértebras e quadril. TRH pode ser considerada uma das terapias de primeira linha para a prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com menos de 60 anos, que estão em aumento do risco de fratura, porém o efeito protetor no osso diminui quando cessa a terapia (O'NEILL; EDEN, 2011).

O efeito protetor de estrogênios sobre o esqueleto de mulheres na pós-menopausa provavelmente esteja ligado ao fato do hormônio mediar a supressão da reabsorção óssea. Isso ocorre quando se utiliza doses mais elevadas do hormônio. Estudos recentes demonstram que a exposição prolongada das mulheres na pós-menopausa para doses relativamente elevadas de estrogênios resulta também, além da diminuição da reabsorção óssea, em estimulação sustentada da função dos osteoblastos. Contudo, há necessidade de acompanhamento desta paciente, pois doses mais elevadas de estrogênio estão relacionadas com o aumento do risco de desenvolver câncer de mama (TOBIAS; COMPSTON, 1999).

Atualmente alguns estudos vêm tentando demonstrar o papel potencialmente importante dos hormônios na regulação patogênese da Doença de Alzheimer (DA). Presume-se que o risco de desenvolver a doença pode estar relacionado com a perda abrupta de estrogênios e progesterona na menopausa (PIKE *et al.*, 2009), pois os níveis de estrogênios no plasma de mulheres com DA estão reduzidos em relação aos controles pareados por idade. A progesterona também tem sido relatada como neuroprotetora numa variedade de modelos experimentais que imitam certos aspectos patogênicos de disfunção cerebral vistos em

doenças neurodegenerativas relacionadas com o avanço da idade, por exemplo a DA. (SINGH; SU, 2013).

Além disso, o estrogênio também tem um efeito muito positivo sobre as lipoproteínas, diminuindo LDL e elevando o HDL e isto contribui com cerca de 30 % da proteção cardiovascular na pré-menopausa (KNOWLTON; LEE, 2012).

2.1.7 Riscos associados à TRH

Dados de ensaios clínicos randomizados mostram que o uso de estrogênio e progesterona, bem como o estrogênio sozinho tomado por via oral aumenta o risco de acidente vascular cerebral (AVC) em mulheres saudáveis na pós-menopausa (LISABETH; BUSHNELL, 2012).

O risco de tromboembolismo venoso aumenta com o uso de TRH, principalmente nos dois primeiros anos de tratamento e em pacientes acima dos sessenta anos de idade (FERNANDES *et al.*, 2008).

Excesso de estrogênios no soro está associado com o aumento da incidência de câncer de mama. A dose e o tempo de exposição a estrogênios tem demonstrado ser um importante fator de risco para desenvolvimento de câncer em órgãos hormônio-dependentes, em particular mama e endométrio. Assim, o risco de câncer de mama, colo do útero e carcinoma de endométrio estão aumentados em mulheres que fazem uso de TRH (OKOH *et al.*, 2011).

Os estrogênios, ao se ligarem nos seus receptores, iniciam a transcrição de genes por ligação a elementos de resposta de estrogênio de genes envolvidos no crescimento celular. Portanto, exposição estrogênica exógena assim como o aumento da atividade do hormônio pode levar ao aumento da proliferação celular. Especula-se que as células de proliferação rápida são sujeitos a erros, devido ao menor tempo para a leitura de prova de DNA e reparo de erros nos genes críticos, tais como os oncogenes, levando a mutações e crescimento neoplásico (OKOH *et al.*, 2011).

3 HORMÔNIOS BIOIDÊNTICOS

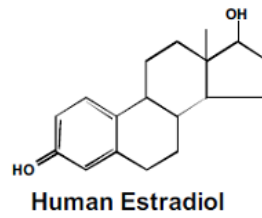
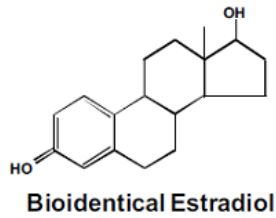
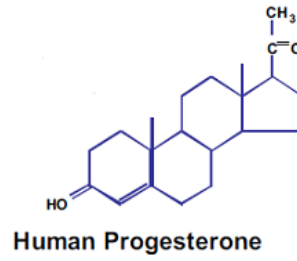
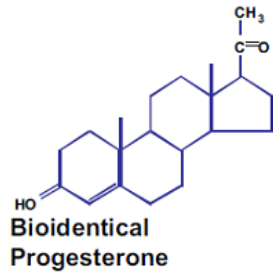
Os hormônios bioidênticos são exatamente iguais aos hormônios endógenos produzidos pelos ovários humanos (figura 3). São produzidos a partir de uma planta precursora, que produz a diosgenina, a qual é convertida em progesterona que, posteriormente, é utilizada como esqueleto básico para a síntese dos outros esteroides sexuais. As plantas utilizadas para a retirada da diosgenina são o inhame (*Dioscorea mexicana* ou *Dioscorea barbasco*) ou a soja (TAYLOR, 2005). Estas substâncias tem sido utilizadas há décadas na Europa e desde os anos 1990 nos Estados Unidos (SCHWARTZ; HOLTORF, 2011).

Na década de 1980 e início de 1990, cientistas já questionavam que o progestagênio usado na terapia hormonal convencional, a medroxiprogesterona, pudesse aumentar o risco de câncer de mama e, concomitantemente, na literatura começou a ter inúmeros pequenos estudos *in vitro* e *in vivo* insinuando a possibilidade de uma maior segurança com o uso de hormônios bioidênticos. Além disso, estima-se que estes hormônios causem menos efeitos colaterais e, assim, melhorem a qualidade de vida das mulheres que fazem uso de TRH. Alguns estudos demonstraram que a progesterona bioidêntica, quando comparada com a medroxiprogesterona, foi associada a uma redução de 30 % nos problemas do sono, a redução de 50% da ansiedade, 60% de redução da depressão, redução de 30 % nos sintomas somáticos, redução de 40% em dificuldades cognitivas e melhoria de 30 % na função sexual, mostrando que 65% das mulheres que faziam uso de TRH com estrogênios combinados com progesterona bioidêntica era melhor do que a TRH consistida de estrogênio combinado com medroxiprogesterona (SCHWARTZ; HOLTORF, 2011).

Enquanto prescrições contendo estrógenos conjugados diminuíram, o uso dos estrogênios bioidênticos aumentou. A literatura leiga sugere que os bioidênticos oferecem às mulheres menos riscos, entretanto, o FDA pronunciou que se devem assumir os mesmos riscos para estes hormônios quanto para os outros (TAYLOR, 2005).

Com o “advento” dos bioidênticos, muitas farmácias magistrais tem se valido disso para promover que o tratamento é mais "natural" sendo uma opção livre de risco para as mulheres que sofrem de sintomas do climatério, mostrando algumas vantagens que se estima ter ao utilizá-los, tais como: não ter risco de câncer endometrial, melhor perfil de efeitos colaterais, reposição de estrógenos "fisiológicos", são naturais e não sintéticos (TAYLOR, 2005).

Figura 3- Exemplos de hormônios bioidênticos



Fonte: SCHWARTZ; HOLTORF, 2011, p.545.

4 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL TÓPICA

4.1 A pele humana

Histologicamente, a pele pode ser dividida em estrato córneo (camada mais externa), epiderme viva e derme. Estas camadas formam uma barreira natural contra a entrada de agentes nocivos e a perda de água interna do organismo. Capilares sanguíneos e fibras nervosas emergem da camada adiposa subcutânea, atravessam a derme e chegam até a epiderme. As glândulas sudoríparas, sebáceas e folículos pilosos tem origem na derme e camadas subcutâneas e atingem a superfície (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

O estrato córneo faz parte da epiderme e é formado por camadas de células epidérmicas mortas queratinizadas e descamativas de caráter lipídico. É composto de proteínas (cerca de 40%), água (cerca de 40%) e lipídeos (cerca de 20%), principalmente os triglicerídeos, ácidos graxos livres, colesterol e fosfolipídeos. Esta camada da pele é recoberta por um filme de material emulsificado composto de sebo, suor e células epidérmicas, porém este filme pode variar na sua composição, espessura e continuidade, em função da diferença na produção de suor e sebo, evaporação do suor e sua remoção por lavagem, oferecendo uma pequena resistência à penetração de fármacos (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

A pele humana tem aproximadamente 2 m² de superfície e cerca de um terço do sangue circula por ela (CUTTER, 2000).

4.2 Absorção percutânea dos fármacos

A absorção via percutânea envolve a difusão através do estrato córneo, das células viáveis da epiderme e, finalmente, das camadas superiores da derme até à microcirculação, sendo que o passo determinante da absorção é a permeação através do estrato córneo. Existem, então, duas vias potenciais de passagem: a transcelular (por dentro das células) e a intercelular (por entre as células) e, em ambas as vias de permeação, a estrutura do estrato córneo obriga o fármaco a se difundir através das bicamadas lipídicas intercelulares e isso depende da sua lipofilia e tamanho (MARTINS; VEIGA, 2002). Além destas, as glândulas pilosebáceas também proporcionam alta velocidade de absorção do fármaco através da epiderme e podem ser até 1000 vezes mais permeáveis do que o estrato córneo, entretanto elas

representam provavelmente menos que 1/100 a 1/10.000 de área de superfície disponível (CUTTER, 2000).

A cinética de absorção dos fármacos pode ser explicada matematicamente, assumindo que o passo limitante da velocidade para a absorção ocorre na interface veículo-fármaco/estrato córneo, por uma equação derivada da 1ª Lei de Fick: $J = K_p (\Delta C)$ em que:

J = quantidade de fármaco absorvido por unidade de tempo e a área de superfície.

K_p = constante de permeabilidade do estrato córneo.

ΔC = a diferença entre a concentração do fármaco acima e abaixo do estrato córneo.

A constante de permeabilidade, K_p , pode ser subdivididas da seguinte forma:

$K_p = D (K_1) / E$ em que:

D = constante de difusão do fármaco através da interface do estrato córneo.

K_1 = a relação da solubilidade do fármaco no estrato córneo /solubilidade do fármaco no veículo.

E = a espessura do estrato córneo.

Portanto, a melhor absorção percutânea é conseguida quando o fármaco tem um peso molecular relativamente baixo, é mais solúvel no estrato córneo do que no veículo em que está dissolvido, quando a concentração do fármaco é relativamente elevada no veículo e quando a mistura de veículo-fármaco é aplicada sobre uma grande área de superfície ou onde o estrato córneo seja fino (CUTTER, 2000).

Quando a finalidade da ação é a sistêmica, utiliza-se a via tópica principalmente para evitar administrações repetidas, ter liberação prolongada e manter as concentrações plasmáticas constantes. Esta via tem as vantagens de diminuir as variações plasmáticas do fármaco, diminuir a frequência de administração, anular a variabilidade da absorção oral, anular o metabolismo pré-sistêmico, possibilitar imediata de interrupção da administração e é uma boa alternativa à via intravenosa (MARTINS; VEIGA, 2002). Porém, a função barreira do estrato córneo, o intervalo de tempo entre a administração e a concentração terapêutica alcançada (lag-time), a possibilidade de irritação local e a possibilidade de desencadear tolerância e/ou resistência são as desvantagens desta via. Também, nem todos os fármacos podem ser administrados por essa via, ou seja, apenas os que são potentes, não irritantes, que tenham tempos de meia-vida mais curtos e que tenham bom coeficiente de partição podem ser administrados pela via tópica (MARTINS; VEIGA, 2002).

Duas são as razões pelas quais os hormônios esteroides podem ser utilizados pela via tópica: eles são potentes e são altamente lipossolúveis. Assim, baixas dosagens conseguem

alcançar níveis terapêuticos no sangue. Acredita-se que a permeação dos hormônios ocorra por carregamento do estrato córneo com o hormônio ativo, que então se difunde lentamente para os capilares sanguíneos (CUTTER, 2000).

Embora os hormônios esteroides sejam derivados do colesterol e este se associe fortemente à membrana plasmática, modulando sua fluidez, o mesmo não ocorre com os esteroides, pois, ao invés de incorporarem-se à membrana, eles facilmente difundem para dentro da célula passando através da membrana (OREN, 2004).

Um estudo em ratos no qual foi aplicada topicamente progesterona mostrou que ela é absorvida pela pele e, em seguida, distribuída e metabolizada essencialmente da mesma maneira como progesterona administrada via intravenosa. Houve, também, imediato e progressivo aumento da concentração plasmática da progesterona após a aplicação do creme, sugerindo que a absorção tópica é eficaz e que esta continua por pelo menos 3 horas seguintes. Além disso, a aplicação tópica de 3-hidroxi-progesterona promoveu acumulação em vários tecidos, incluindo o tecido alvo da progesterona, com concentrações bem acima dos níveis plasmáticos, mostrando que ela é fisiologicamente ativa. Assim, os resultados sugerem que a aplicação tópica de progesterona creme é uma opção potencialmente viável. (WADDELL; O'LEARY, 2002).

Entretanto, um estudo australiano que avaliou formulações tópicas com progestogênios, percebeu que a absorção do hormônio pode ser pobre. A resposta do endométrio para 14 dias de progesterona micronizada transdérmica não fez surgir alterações secretoras do endométrio e os níveis de progesterona plasmática foram baixos. Ainda contestam que as formulações podem variar em lote e pelo farmacêutico que a produziu, podendo o paciente não estar recebendo valores consistentes e constantes de hormônios, (CHERVENAK, 2009).

Também está se estudando a premissa de que o estrogênio transdérmico pode ser mais seguro do que o estrogênio administrado pela via oral no que diz respeito ao risco de acidente vascular cerebral, porque não envolveria a exposição ao metabolismo de primeira passagem hepático e não aumentaria os fatores de coagulação e marcadores de inflamação quando entregue através da pele (LISABETH; BUSHNELL, 2012).

Estudos experimentais indicam que estrogênios administrados oralmente, mas não os administrados pela via tópica, exercem efeitos farmacológicos sobre a síntese de proteínas hepáticas, resultando em alterações endócrinas, metabólicas e cardiovasculares como

consequência da ação da primeira passagem hepática e isso acarreta concentrações de estradiol 4-5 vezes maiores do que na circulação sistêmica (CAUFRIEZ, 2007).

As evidências advindas de estudos observacionais apontam para um menor risco de ocorrência de tromboembolismo venoso com a terapêutica por via não oral em comparação com a por via oral (FERNANDES *et al.*, 2008)

4.3 Medicamentos tópicos manipulados

O primeiro sistema utilizado para a administração de estrogênio através da pele utilizado para o tratamento dos sintomas pós-menopausa foram as formulações de estrogênio dissolvido num gel a base de álcool e água (YOO; LEE, 2006).

Os géis são sistemas semissólidos constituídos por uma dispersão de pequenas partículas inorgânicas ou macromoléculas orgânicas (agentes geleificantes) num líquido. As macromoléculas formam géis em que não se pode perceber limite aparente entre as elas e o líquido, formando géis monofásicos. O entrelaçamento do sistema causa o aumento da viscosidade e fricção interna, repercutindo num estado semissólido. Esses sistemas podem ser claros e translúcidos ou podem ser turvos, dependendo do grau de dispersão molecular. A concentração dos agentes geleificantes, em geral, é menor que 10% ficando, na maioria das vezes, entre 0,5 a 2 %, com algumas exceções (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

O agente geleificante bastante utilizado para a preparação de géis é o carbopol (carbômero), um polímero do ácido acrílico de alto peso molecular (THOMPSON, 2006). É um pó branco e leve e há vários tipos deste polímero que podem ser utilizados. O carbopol 940 é o que forma géis hidroalcoólicos ou aquosos transparentes e brilhantes, além de ser o mais eficiente e com as melhores propriedades reológicas (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

As dispersões líquidas de carbopol são preparadas pela pulverização cuidadosa do pó sobre o veículo submetido à agitação vigorosa. Depois que a dispersão está formada, pode-se adicionar outros componentes facilmente. Costuma-se deixar a dispersão em repouso por um certo tempo para que saiam as bolhas de ar formadas durante o processo (THOMPSON, 2006). Entretanto, para que ocorra a formação do gel de carbopol, é necessário adicionar um agente neutralizante. O hidróxido de sódio ou de potássio é utilizado para neutralizar a dispersão quando esta tem menos de 20 % de etanol (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007). Em geral, 1 g de hidróxido de sódio neutraliza 1 g de carbopol (THOMPSON, 2006).

Se tiver mais de 20% e menos de 50%, utiliza-se a trietanolamina. O carbonato de sódio e amônia são outros exemplos de agentes neutralizantes (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

O pH final da preparação deve ficar próximo da faixa da neutralidade para que o gel tenha uma boa viscosidade e qualidade. Essa viscosidade pode ser aumentada com a adição de polióis (glicerina e propilenoglicol, por exemplo), pois ocorre a formação de pontes de hidrogênio com o polímero ou diminuída com a adição de eletrólitos. Assim, ao utilizar conservantes, deve-se dar preferência aos não-iônicos, como o metilparabeno. A viscosidade apropriada é essencial para que se obtenha suavidade e consistência do gel, pois a formulação deve permanecer em contato com a área de aplicação, deve ser de fácil espalhamento e deve produzir uma sensação agradável para o paciente ao ser aplicada (THOMPSON, 2006).

Os fármacos não podem ser diretamente dissolvidos em veículos viscosos, mas sim devem ser dissolvidos primeiramente num solvente de baixa viscosidade e após essa dissolução, então, misturá-lo ao veículo (THOMPSON, 2006).

Nesta modalidade de entrega de hormônios por via tópica com géis hidroalcolicos pode haver alta variabilidade inter-individual na absorção do fármaco, principalmente porque a absorção de hormônios a partir de um gel tópico dependente dos locais de aplicação. Entretanto, essas formulações percutâneas mostraram menos efeitos colaterais e alta tolerabilidade, com um perfil de liberação controlada do hormônio. Géis hidroalcolicos são claros e quase inodoros, tornando-se uma forma seca no local da aplicação em alguns minutos e raramente causam irritação à pele (YOO; LEE, 2006).

Uma base comercialmente disponível e também muito utilizada em farmácias magistrais para veicular hormônios esteroides em formulações para a TRH é o Pentravan™, uma emulsão óleo em água de penetração transdérmica, com uma matriz fosfolipídica que aumenta a permeação cutânea dos hormônios. Esta base tem as vantagens de ter um sensorial diferenciado e rápida absorção facilitando a adesão do paciente ao tratamento, garante eficácia e reprodutividade do processo de manipulação e tem odor muito leve (Fagron, 2013).

Emulsões são sistemas dispersos em que a fase dispersa é composta por pequenos glóbulos de líquidos que ficam distribuídos num veículo no qual eles não são miscíveis, estabilizadas por um emulgente. A fase interna de uma emulsão é a fase dispersa e a externa é a fase dispersante. Assim, numa emulsão óleo em água (o/a), a fase interna é oleosa e a externa é aquosa. Este tipo de emulsão pode ser facilmente removida da pele com água. As emulsões que se destinam a aplicação cutânea são semissólidas (cremes) e podem ser tanto

o/a quanto a/o, dependendo da natureza dos agentes terapêuticos, da necessidade de um efeito emoliente sobre a pele e da integridade desta. A miscibilidade ou solubilidade de um agente medicinal nas fases de uma dispersão determinam qual será seu veículo e sugere qual fase da emulsão a solução formada irá tornar-se. Esse tipo de forma farmacêutica é preferida às pomadas pelo fato de terem melhor espalhabilidade e facilidade de remoção (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

As emulsões podem ter problemas de estabilidade, sendo susceptíveis aos processos de agregação e coalescência. A agregação ocorre quando os glóbulos da fase interna tem maior tendência a subir para a superfície ou sedimentar que quando são partículas individuais. Este fenômeno é chamado de cremagem e, se não ocorrer concomitantemente com a coalescência, é reversível. Uma emulsão cremada não é esteticamente aceitável e se os agregados não se desmancharem com a agitação, a emulsão não fica homogênea e a dose do medicamento não será a correta. A coalescência de uma emulsão é muito mais destrutiva que a cremagem, pois os glóbulos da fase interna coalescem formando uma camada distinta. Isso se chama de quebra da emulsão, um processo que é irreversível. Para evitar a ocorrência destes fenômenos, os extremos de temperatura devem ser evitados (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Tendo em vista que tanto os géis de carbopol quanto as emulsões o/a, utilizados como veículos para os hormônios da TRH, apresentam uma quantidade significativamente elevada de água, há a possibilidade de contaminação microbológica e há a necessidade de adicionar à formulação conservantes, como por exemplo, as combinações de metilparabeno e propilparabeno (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

5 ATENÇÃO FARMACÊUTICA À MULHER NO PÓS-MENOPAUSA

A Resolução nº 338, de maio de 2004, no seu Artigo 1º, dispõe de quatro princípios básicos para estabelecer a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. O quarto deles dispõe que:

As ações de Assistência Farmacêutica envolvem aquelas referentes à Atenção Farmacêutica, considerada como um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica e compreendendo atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde.

A atenção farmacêutica tem a finalidade de alcançar resultados definitivos no plano terapêutico de um paciente, melhorando sua qualidade de vida. Isto é feito através de um processo no qual o farmacêutico coopera com o paciente e os outros profissionais da saúde, na concepção, execução e acompanhamento deste plano terapêutico, produzindo resultados específicos para o paciente. Neste contexto, identifica-se potenciais e reais problemas relacionados a medicamentos, resolvem-se os problemas reais e tenta-se evitar os problemas possíveis (ROVERS; CURRIE, 2010). A prática da atenção farmacêutica visa o respeito ao ser humano, a responsabilidade ética, o conhecimento técnico e científico garantido pelo âmbito profissional (BASTIANI; MIGUEL; ZANIN, 2005).

Há cinco características da atenção farmacêutica: estabelecer e manter uma relação profissional; coletar, organizar, registrar e manter as informações médicas específicas do paciente; avaliar as informações médicas e estabelecer um plano medicamentoso em conjunto com o paciente; fornecer todas as informações e materiais necessários para implementar o plano medicamentoso e, por fim, o farmacêutico deve revisar, monitorar e modificar o plano terapêutico sempre que for necessário, em concordância com o médico e o paciente. Se não tiver comprometimento e organização, a qualidade da atenção farmacêutica fica prejudicada, se transformando apenas num serviço esporádico e isolado prestado ao paciente que não mantém nenhum vínculo com o seu farmacêutico. É essencial que os pacientes desenvolvam uma relação confiável com o farmacêutico, que deve fazer todo o necessário para que o tratamento do paciente alcance resultados positivos (ROVERS; CURRIE, 2010).

Numa farmácia de manipulação, o farmacêutico exerce várias atividades técnicas, entre elas estão a manipulação e a dispensação, igualmente importantes, pois envolvem a execução de fórmulas e a orientação à população sobre o uso correto do medicamento manipulado (BASTIANI; MIGUEL; ZANIN, 2005). Para conseguir fazer isso, o farmacêutico deve aplicar habilidades e conhecimentos superiores aos que são exigidos à prática tradicional da farmácia, que muitas vezes se baseia unicamente no simples fornecimento de remédios (ROVERS; CURRIE, 2010).

Além de alterações hormonais, o período da menopausa coincide com variações fisiológicas decorrentes do avanço da idade. Com isso, várias são as doenças e distúrbios que podem acometer a saúde da mulher. Assim, há a necessidade de um acompanhamento farmacêutico diferenciado para a farmacoterapia, pois o uso simultâneo de vários medicamentos pode levar a interações, e, com isso, prejudicar a qualidade de vida da paciente. A atenção farmacêutica é capaz de detectar essas incompatibilidades e, através de um contato interdisciplinar, modificações podem ser feitas a fim de garantir um tratamento adequado (BASTIANI; MIGUEL; ZANIN, 2005).

Para iniciar a atenção farmacêutica deve-se primeiro, se acaso o paciente não o conhecer, apresentar-se. Posteriormente deve-se descobrir com quem se está falando, se é o próprio paciente que vai utilizar o medicamento ou se é algum familiar ou outra pessoa ligada ao paciente. Outro item importante é sempre procurar saber qual é o nível de entendimento do paciente em relação ao medicamento que irá utilizar. Para tal, há alguns questionamentos que podem ser feitos, tais como: A Sra. já usou esse medicamento? O que seu médico já lhe explicou sobre ele? Também, se acaso for um paciente conhecido, com prescrição repetida, pode-se perguntar como ela está se sentindo com a terapia; se nota que a medicação está “funcionando” e se está ocorrendo algum efeito adverso. Entretanto, para que a atenção farmacêutica possa ser prestada, a paciente deve consentir, pois não se deve forçá-la a escutar aconselhamentos se ela não os quiser (THOMPSON, 2006).

5.1 Informações à paciente

No momento de entregar o medicamento é essencial que o farmacêutico mantenha uma atitude profissional sincera, ou seja, tenha conduta profissional, mas seja amigável e descontraído a fim de deixar a paciente confortável e encorajando-a a fazer perguntas. A linguagem a ser utilizada no momento de prestar as informações e aconselhamentos deve ser a

mais adequada possível ao nível da paciente. Termos médicos devem ser evitados, a menos que se esteja falando com outro profissional da área da saúde. Entretanto, a paciente não pode ser subestimada, pois a grande maioria tem a capacidade de entender perfeitamente o que lhes é explicado. As informações devem ser dadas cuidadosamente para não assustá-la e aumentar a chance da não aderência ao tratamento. Enquanto as informações são dadas, deve-se procurar observar a linguagem corporal da paciente, isso mostra se a paciente está entendendo e se está interessada no que está sendo dito (THOMPSON, 2006).

A National Association of Boards of Pharmacy, dos Estados Unidos, desenvolveu um modelo de regulamentação para aconselhamento ao paciente. Neste modelo, há áreas específicas que o aconselhamento deve incluir (THOMPSON, 2006):

- a) Nome e descrição da medicação;
- b) Via, dosagem, administração e duração da terapia;
- c) Instruções especiais de uso, quando considerado necessário pelo farmacêutico;
- d) Efeitos colaterais ou interações, que possam interferir no uso apropriado do medicamento ou correlato como foi pretendido pelo prescritor, e ações necessárias, se ocorrerem.

Além disso, é necessário informar o paciente a respeito da estocagem correta do medicamento, técnicas de automonitoramento da terapia e como proceder em caso de esquecimento de uma dose (THOMPSON, 2006).

Seguindo este modelo, as informações que devem ser dadas a uma paciente que fará uso de formulação tópica com hormônios para a TRH são:

Informações sobre a formulação:

- Informar à paciente o nome do medicamento (estradiol, estriol, progesterona ou testosterona), a via de administração e a duração tratamento, conforme a receita médica e informar também qual é a ação esperada da formulação e possíveis efeitos adversos (THOMPSON, 2006).

- Não conservar em temperaturas extremas, como geladeiras ou locais expostos ao calor do sol e manter longe de alcance de crianças (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Questionamentos ao paciente:

- Informar-se se a paciente faz uso de outros medicamentos e avaliar se há interações entre eles e a formulação a ser dispensada (THOMPSON, 2006).

Modo de utilização da formulação:

- Antes de aplicar a formulação na pele, deve-se lavar a região com água e sabão,

cuidadosamente e, posteriormente, secar com leves batidas com um pano macio. Após a aplicação, as mãos devem ser lavadas (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

- A aplicação deve ser feita sobre uma extensa área de pele limpa e sem pelos, como antebraços, coxas, abdome e nádegas, conforme observado na figura 4. Aplicar preferencialmente pela manhã ou à noite. Não é necessário fazer massagem após a aplicação. É recomendável esperar de 1 a 2 minutos antes de vestir as roupas. Não se deve aplicar a formulação sobre as mamas ou sobre as mucosas (ESTREVA[®], 2013).

Figura 4. Modo de aplicação das formulações tópicas hormonais



Fonte: ESTREVA[®] (<http://www.tevabrasil.com.br/>)

- Não aplicar sobre pele inflamada, cortada, irritada e com calosidades (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

- Mesmo que a formulação “desapareça” na pele, não é necessário reaplicar, porque ainda está ocorrendo a absorção do fármaco, mesmo ele não sendo mais palpável (CUTTER, 2000).

- Se uma aplicação for esquecida em determinado dia, realizá-la o mais rapidamente possível e retornar ao esquema posológico originalmente prescrito. Não aplicar uma dose dupla para compensar a dose esquecida (ESTREVA[®], 2013).

Verificar o entendimento da paciente

- De maneira agradável, deve-se tentar saber se a paciente realmente entendeu todas as informações. Isso pode ser feito com a seguinte frase: “Eu sei que lhe dei muitas informações e pra que eu tenha certeza de que não me esqueci de nada importante, pode me dizer o que entendeu de tudo que eu te disse?” (THOMPSON, 2006).

CONCLUSÃO

A TRH ainda é o tratamento mais utilizado para dar alívio dos sintomas climatéricos nas mulheres no período pós-menopausa, porém deve ser decidida pelo médico e pela usuária bem informada dos seus riscos e benefícios, além da possibilidade do aparecimento de efeitos adversos.

Hoje a TRH compreende inúmeras possibilidades de formulações com diferentes hormônios e regimes terapêuticos. Entretanto, as preparações magistrais com os hormônios bioidênticos tem a possibilidade de personalização da dose e podem ter menos efeitos adversos, melhorando a adesão da paciente ao tratamento. Contudo, alguns fatores devem ser levados em consideração a respeito das formulações magistrais e que podem prejudicar a eficácia do tratamento, tais como, a grande variação que pode ter nos ingredientes ativos e inativos, dependendo do manipulador, e, até o momento, não há provas conclusivas de que hormônios bioidênticos são mais eficazes, portanto precisa-se de mais estudos para melhor definir a segurança e eficácia dos produtos com esses hormônios.

Para que haja uma terapia satisfatória para a paciente é fundamental que a atenção farmacêutica seja prestada, pois auxiliar que elas façam o melhor uso possível do medicamento é uma das funções do farmacêutico. Este deve promover o direito de autodeterminação da paciente encorajando-a a participar das decisões sobre a sua saúde. Em suma, um bom farmacêutico deve se comprometer a ajudar os indivíduos a obter o maior benefício possível dos seus medicamentos, melhorando seu bem-estar e mantendo com ele uma relação de confiança.

REFERÊNCIAS

1. Allen Jr., L.V.; Popovich, N.G.; Ansel, H.C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**, 8ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, p.311-312.
2. Bastiani, J.; Miguel, M.D.; Zanin, S.M.W. Atenção farmacêutica na menopausa. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.6, no.1, p.77-88, 2005.
3. Blake, J. Menopause: evidence-based practice. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, Amsterdam, v. 20, no. 6, p. 799-839, 2006.
4. Bosarge, P.M.; Freeman, S. Bioidentical Hormones, Compounding and Evidence-Based Medicine: What Women's Health Practitioners Need to Know. **The Journal for Nurse Practitioners**, Alabama, v.5, p.421-427, 2009.
5. Caufriez, A. Hormonal replacement therapy (HRT) in postmenopause: a reappraisal. **Annales d'Endocrinologie**, Bruxelas, v.68, p.241-250, 2007.
6. Chervenak, J. Bioidentical hormones for maturing women. **Maturitas**, Nova York, v.64, p.86-89, 2009.
7. Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas e Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. **Fertility and Sterility**, v. 98, no. 2, p. 308-312, 2012.
8. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **RESOLUÇÃO Nº 338**, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica e dá suas bases e eixos estratégicos.
9. Cutter, C. B. Testosterone Gels: Aguide for Clinicians and Pharmacists. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, Califórnia, v.4, no.6, p.432 - 437, 2000.
10. De Lorenzi, D.R.S. *et al.* Caracterização da qualidade de vida segundo o estado menopausal entre mulheres da Região Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Caxias do Sul, v.9, n.4, p.459-466, 2009.
11. De Lorenzi, D.R.S. *et al.* Fatores associados à qualidade de vida após a menopausa. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Caxias do Sul, v.52, no.5, p.312-317, 2006.
12. ESTREVA® [Documento Eletrônico] Disponível em: <http://www.tevabrasil.com.br/>. Acessado em 10 de novembro de 2013, 21h 20min.
13. 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). **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.91 (1 supl.1), p.1-23, 2008.
14. <http://www.drcarlos.med.br>. Acessado em 18 de novembro de 2013, 10h 30min.
 15. Knowlton, A.A.; Lee, A.L. Estrogen and the cardiovascular system. **Pharmacology & Therapeutics**, Califórnia, v.135, p.54–70, 2012.
 16. Lisabeth, L.; Bushnell, C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. **Lancet Neurologic**, Michigan, v.11, p. 82–91, 2012.
 17. Martins, M.R.F.M.; Veiga, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Coimbra, v. 38, no.1, p.33- 54, 2002.
 18. McKinlay, S. *et al.* An investigation of the age a menopause. **Journal of Biosocial Science**, Londres, v.4, n.2, p.161-173, 1972.
 19. Nelson, D.L.; Cox, M.M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 5ª ed, Porto Alegre: Artmed, 2011, p.456-457.
 20. O'Neill, S.; Eden, J. The pathophysiology of menopausal symptoms. **Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine**, Nova Gales do Sul, v. 22, p.63- 69, 2011.
 21. Okoh, V.; Deoraj, A.; Roy, D. Estrogen-induced reactive oxygen species-mediated signalings contribute to breast cancer. **Biochemica et Biophysica Acta**, Miami, v.1815, p. 115–133, 2011.
 22. Oren, I. *et al.* Free diffusion of steroid hormones across biomembranes: A simplex search with implicit solvent model calculations. **Biophysical Journal**, Ramat Aviv, v. 87, no.2, p.768-779, 2004.
 23. Pentravan™ [Documento eletrônico]. Disponível em: <http://www.fagron.com.br>. Acesso em 24 de outubro de 2013, 19h35min.
 24. Pike, C.J. *et al.* Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. **Frontiers in Neuroendocrinology**, Califórnia, v.30, p.239–258, 2009.
 25. Rovers, J.P.; Currie, J.D. **Guia prático da atenção farmacêutica: Manual de habilidades clínicas**. 3ª ed, São Paulo: Pharmabooks, 2010, p.3-9.

26. Schwartz, E.; Holtorf, K. Hormone Replacement Therapy in the Geriatric Patient: Current State of the Evidence and Questions for the Future. Estrogen, Progesterone, Testosterone, and Thyroid Hormone Augmentation in Geriatric Clinical Practice: Part 1. **Clínica Geriátrica Médica**, Nova York, v.27, p. 541–559, 2011.
27. Singh M.; Su, C. Progesterone and neuroprotection. **Hormones and Behavior**, Texas, v. 63, p.284–290, 2013.
28. Taylor, M. “Bioidentical” estrogens: Hope or hype? **Sexuality, Reproduction & Menopause**, Princeton, v. 3, no. 2, p. 68-71, 2005.
29. Thompson, J.D.; **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2006, p.189.
30. Tobias, J. H.; Compston, J. E. Does estrogen stimulate osteoblast function in postmenopausal women? **Bone**, Cambridge, v. 24, no. 2, p.121–124, 1999.
31. Vélez, R.R. *et al.* Beneficios percibidos de un grupo de mujeres en climaterio incorporadas a un programa de actividad física terapéutica. **Apunts. Medicina de l’Esport**, Cali, v.43, p.14-23, 2008.
32. Waddell, B. J; O’Leary, P. C. Distribution and metabolism of topically applied progesterone in a rat model. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, Perth, v. 80, p. 449–455, 2002.
33. Yoo, J.; Lee, C. H. Drug delivery systems for hormone therapy. **Journal of Controlled Release**, Kansas City, v. 112, p.1–14, 2006.

ANEXO

Anexo 1 - NBR 14724- Informação e documentação- Trabalhos acadêmicos- Apresentação

Anexo 2- NBR 10520- Informação e documentação- Citações em documentos- Apresentação

Anexo 3- NBR 6023- Informação e documentação- Referências- Elaboração

Anexo 4- NBR 6024- Informação e documentação- Numeração progressiva das seções de um documento- Apresentação

Anexo 5- NBR 6027- Informação e documentação- Sumário- Apresentação

Anexo 6- NBR 6028- Informação e documentação- Resumo- Apresentação