




Encontro
Internacional de
Farmacêuticos
Magistrais



MODULAÇÃO HORMONAL COM HORMÔNIOS BIOIDÊNTICOS

Reginalda Russo

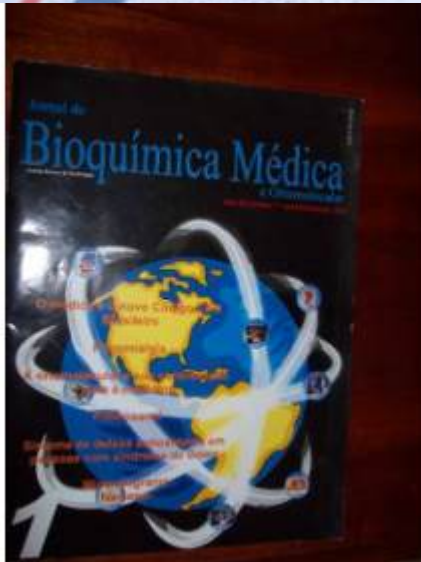
Encontro Internacional de Farmacêuticos Magistrais

COLETÂNEA
SEGREDOS DA ORTOMOLECULAR

TERAPIA DE MODULAÇÃO
HORMONAL BIODENTÍCA
(TMHB)



Efrain Olszewer, Natan Levy
e Reginalda Russo Aguiar



Encontro Internacional de Farmacêuticos Magistrais

CONTEXTO

- Aumento da expectativa de vida
- Pessoas de meia-idade hoje são diferentes das pessoas de meia-idade de 50 anos atrás

CONTEXTO

➤ Desafio:

- Dominar e controlar efeitos do envelhecimento
- Qualidade de vida por muito mais tempo
- Promover e manter bem estar físico, mental, intelectual e sexual

CONTEXTO

TRH convencional

- Substâncias estranhas ao organismo = resposta diferente da fisiológica
- Metabólitos estranhos ao organismo = > risco de efeitos indesejáveis

CONTEXTO

TRH convencional:

Exemplos:

- Aumento no risco de CA de mama e endométrio
- Reversão do efeito cardioprotetor dos estrógenos pelos progestágenos
- Hepatotoxicidade

HISTÓRICO

1943 – W. Allen → estrógenos conjugados = subst. estrogênica extraída da urina de éguas prenhes → patente Ayerst = Premarin^R

1966 - TRH no climatério – Wilson R –
livro: feminine forever

1975 - 6 milhões de mulheres tratadas

HISTÓRICO

1989 – Hargrove JT → estradiol + progesterona
x
estrog.conj. + MPA

1990 – Wright JV → níveis de E = mulheres com 30
anos

1996 - Lee, John R → **“What your doctor may not tell
you about Breast Cancer”**

HISTÓRICO

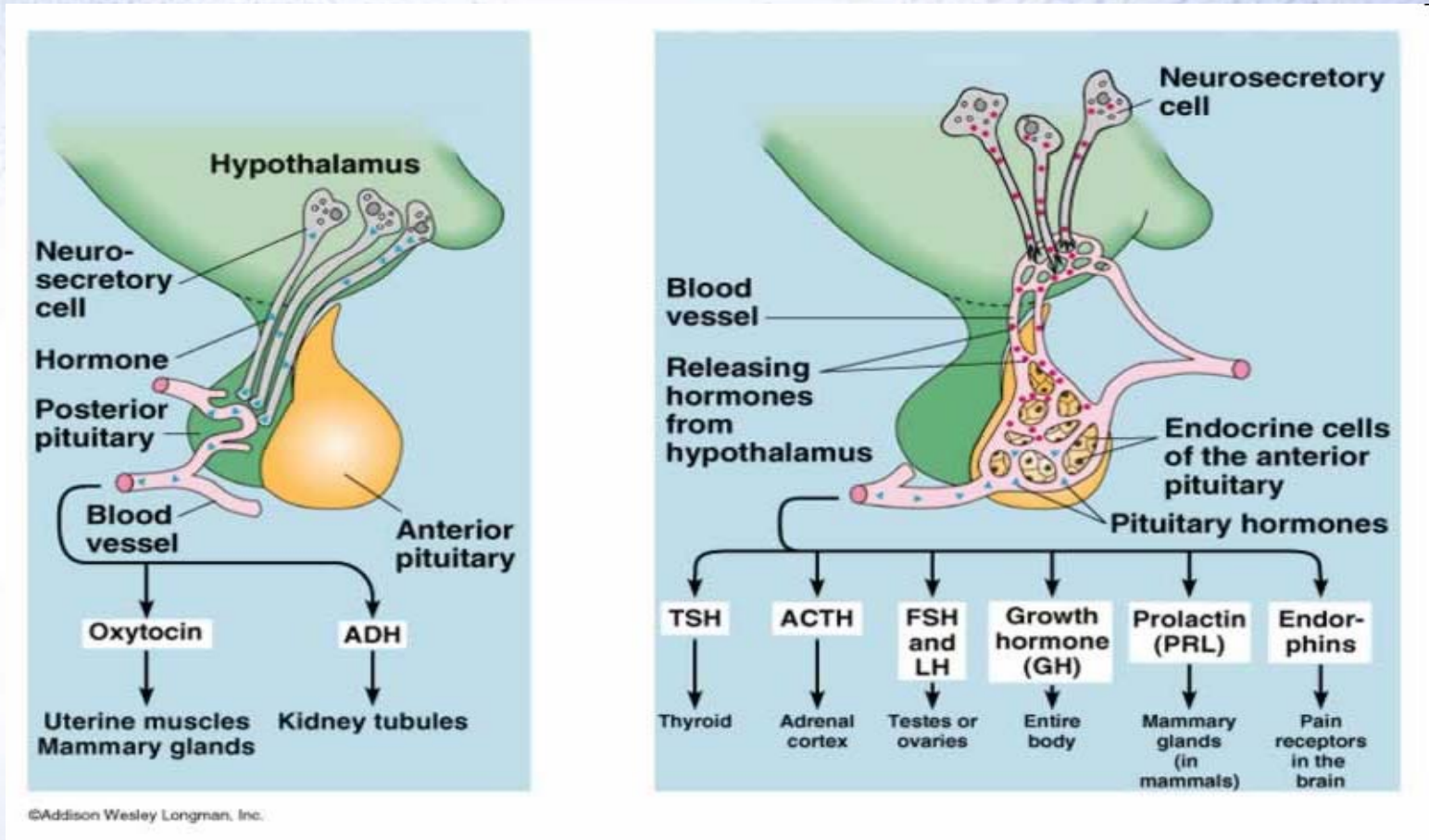
PEPI (Jama, 1995) – 1a. Vez = CEE + MPA
comparada com Progesterona natural
(bioidêntica)

WHI (Jama, 2002) – CEE + MPA
aumento incidência de CA de mama – enorme
repercussão na mídia

HISTÓRICO

A partir de 2002 → HORA E A VEZ DOS HORMÔNIOS BIOIDÊNTICOS (já eram conhecidos desde o início dos anos 90 – EUA e Europa)

FISIOLOGIA HORMONAL



©Addison Wesley Longman, Inc.

FISIOLOGIA HORMONAL

Hipófise libera	Efeito
TSH	Estimula liberação de T4 e T3
ACTH	Estimula liberação de glicocorticóides Permite que o organismo responda ao estresse Doses elevadas têm efeito antiinflamatório
<i>FSH e LH</i>	<i>Estimulam síntese de hormônios sexuais</i> <i>Estimulam desenvolvimento folicular</i> <i>Estimulam espermatogênese</i>
GH	Estimula crescimento e metabolismo
Prolactina	Estimula lactação Também tem papel importante na reprodução

FISIOLOGIA HORMONAL

	FSH	LH
<u>Testículos</u>	-Estimula espermatogênese -Produção de sêmem	- Estimula produção andrógenos
<u>Ovários</u>	-Estimula síntese de estrogênios -Estimula desenvolvimento folicular	-Induz ovulação -Estimula produção de progesterona pelo corpo lúteo

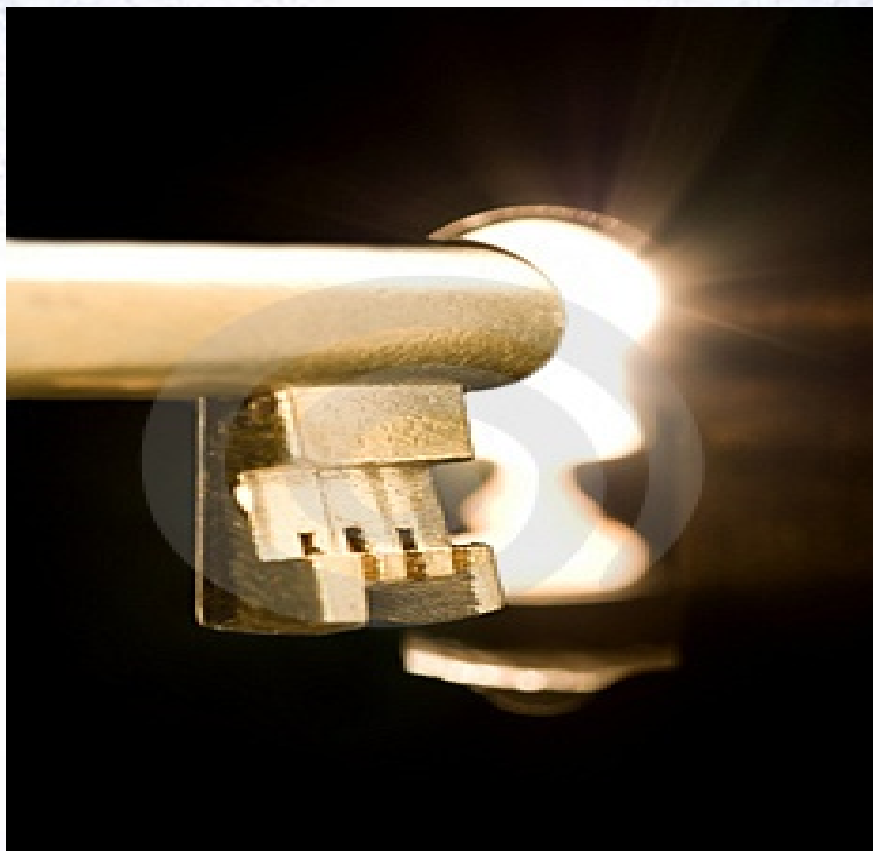
FARMACOLOGIA HORMONAL

- Ligação dos esteróides com proteínas
- Albumina → fração ligada = 20-50 %
- SHBG (especificidade) → 40 a 80 %
- Fração livre → disponível = **1 a 10 %**

FARMACOLOGIA HORMONAL

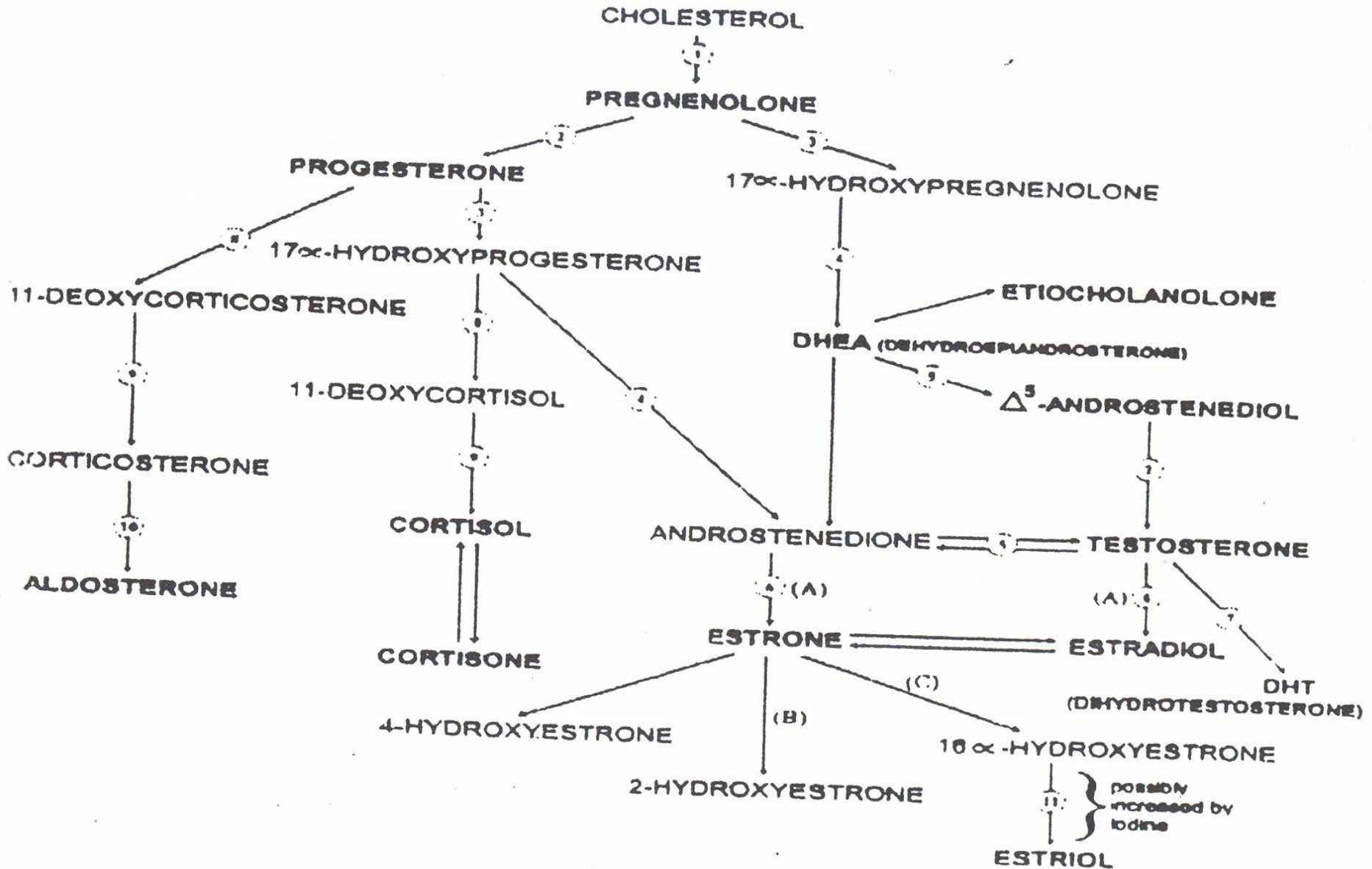
- A ligação dos esteróides nos tecidos alvo
- A correlação entre a estrutura molecular e a função → elevada especificidade da molécula com o sítio de ação → produz respostas fisiológicas esperadas e controladas

FARMACOLOGIA HORMONAL



Encontro Internacional de Farmacêuticos Magistrais

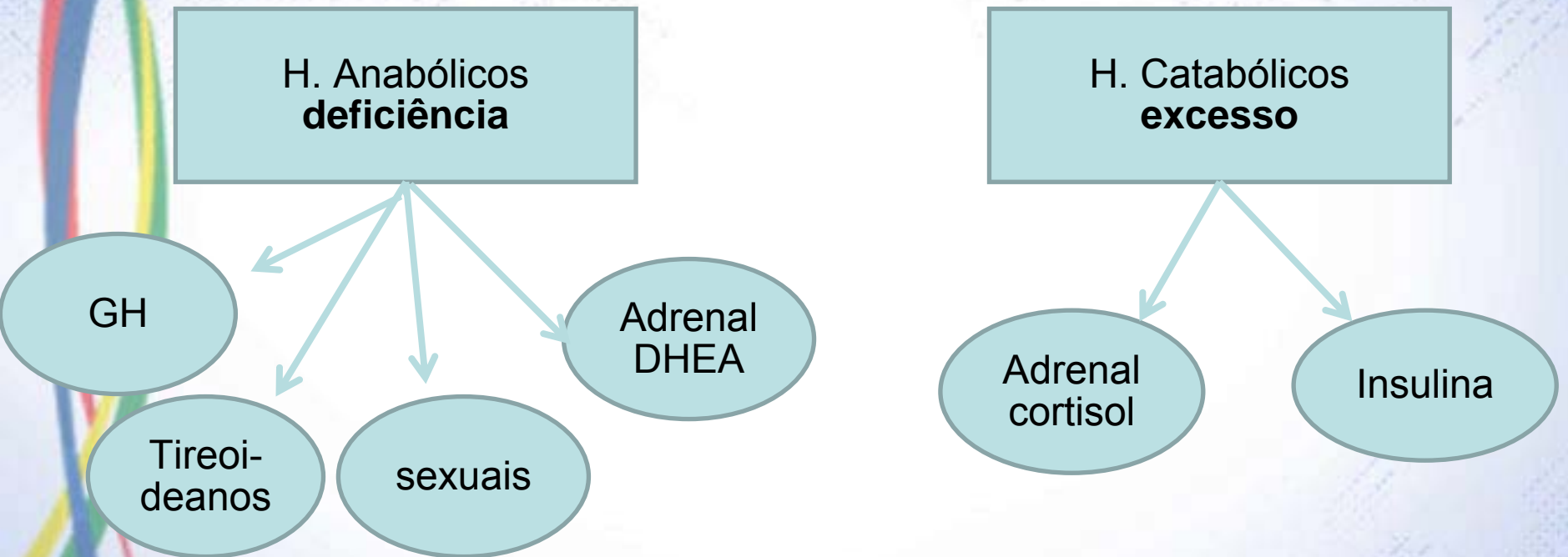
STEROID HORMONE METABOLISM



ENVELHECIMENTO

- ENCURTAMENTO TELOMERAL
- RADICAIS LIVRES
- DECLÍNIO HORMONAL → ENVELHECIMENTO HORMONAL

ENVELHECIMENTO HORMONAL DESEQUILÍBRIO





CONCEITO

HORMÔNIOS NATURAIS

(fonte = natureza)

HORMÔNIOS SINTÉTICOS

(fonte = artificiais, químicos)



CONCEITO

HORMÔNIOS BIOIDÊNTICOS

(estrutura química molecular iguais aos endógenos humanos)

CONCEITO

HORMÔNIO
BIOIDÊNTICO



ESTRUTURA MOLECULAR

=

PRODUZIDOS PELO ORGANISMO
HUMANO

VANTAGENS
TERAPÊUTICAS

MINIMIZAR RISCOS
POTENCIAIS

OBJETIVO

➤ **TRH IDEAL = Modulação Hormônios Bioidênticos (MHB)**

Mimetizar o sistema biológico, utilizando hormônios cujas moléculas são idênticas às produzidas pelo sistema endócrino humano e imitando as vias metabólicas fisiológicas.



OBJETIVO

INDIVIDUALIZAÇÃO DA TERAPIA

tipo de hormônio mais apropriado
doses flexíveis
via de administração ideal
adesão dos pacientes

HORMÔNIOS ESTEROIDAIIS SEXUAIS

EFEITOS DOS ESTRÓGENOS → MULHERES NO CLIMATÉRIO

- Alívio dos sintomas vasomotores
- Alívio dos sintomas genito-urinários
- Efeito cardioprotetor
- Reduz o LDL e aumenta o HDL

HORMÔNIOS ESTEROIDAIIS SEXUAIS

EFEITOS DOS ESTRÓGENOS → MULHERES NO CLIMATÉRIO

- Melhora a cognição e o bem estar
- Melhora da densidade óssea
- Elasticidade e firmeza da pele

HORMÔNIOS ESTEROIDAIS SEXUAIS

ESTRADIOL

- 10 – 29 % dos estrógenos circulantes
- + potente dos estrógenos
- alívio dos sintomas indesejáveis no climatério
- Efeito proliferativo → desenvolvimento de CA (mama e útero)

HORMÔNIOS ESTEROIDAIS SEXUAIS

ESTRONA

- 10-20% dos estrógenos circulantes
- Produção no tecido adiposo após falência ovariana
- (-) potente do que estradiol
- Alívio dos sintomas indesejáveis no climatério
- Efeito proliferativo → CA (mama e útero)

HORMÔNIOS ESTEROIDAIS SEXUAIS

ESTRIOL

- 60-80% dos estrógenos circulantes
- (-) potente dos 3
- Metabólito final irreversível
- Único dos 3 não envolvido na iatrogênese do CA (mama e útero)
- Efeito protetor ao excesso de estimulação estrogênica (CA mama e útero)
- Pesquisas mais recentes em osteoporose e sistema cardiovascular

HORMÔNIOS ESTEROIDAIIS SEXUAIS

PROGESTERONA

- Substância única e não uma classe
- Possui sítios de ação em útero, mamas, cérebro, músculo liso, rins, tecido ósseo
- Análogos químicos = progestágenos ou progestatinas

HORMÔNIOS ESTEROIDAIIS SEXUAIS

EFEITOS DA PROGESTERONA

- Contrapõe ação estrogênica (competição)
- Reduz estimulação endometrial e mamária
- Ativa no metabolismo ósseo
- Efeito anti-estrogênico, anti-androgênico.
- Melhora a qualidade do sono
- Inibidor de aromatase = efeito prostático benéfico

HORMÔNIOS ESTEROIDAIS SEXUAIS

PERFIL EFEITOS INDESEJÁVEIS

PROGESTERONA

- **Sonolência**
- **Inchaço**
- **Oscilação humor**

PROGESTÁGENOS

- **Seios sensíveis**
- **Acne**
- **Inchaço**
- **Depressão**
- **Trombose**
- **Enxaqueca**

HORMÔNIOS ESTEROIDAIIS SEXUAIS

TESTOSTERONA

- Mulheres:
Produção reduzida no climatério e praticamente inexistente em ooforectomizadas
- Homem meia-idade:
Reduzida testosterona circulante
> parte ligada a SHBG

HORMÔNIOS ESTEROIDAIIS SEXUAIS

TESTOSTERONA

- Importante na sexualidade →
Melhora a libido e função sexual
- Associado a sensação de bem-estar
físico e emocional

HORMÔNIOS ESTEROIDAIIS SEXUAIS

TESTOSTERONA

- Reduz ansiedade e depressão
- Ganho de força e tônus muscular
- Melhora função cognitiva

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

	ORAL	PELA PELE	VAGINAL	SUBLINGUAL
E S T R O G E N O S	<ul style="list-style-type: none">- Bem absorvido-metabolização hepática (1a. passagem) aumenta risco de efeitos indesejáveis	<ul style="list-style-type: none">-Eleva níveis séricos ~ à V.O.- Reduz efeitos indesejáveis-Evitar 1a. passagem hepática- Simular metabolismo fisiológico	<ul style="list-style-type: none">-Reduz efeitos indesejáveis- Evitar 1a. passagem hepática-Baixa adesão em TMHB longo prazo	<ul style="list-style-type: none">-Atinge picos plasmáticos + rapidamente-Vida média é mais curta.-Evita 1a. passagem hepática

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

	ORAL	PELA PELE	VAGINAL	SUBLINGUAL
P R O G E S T E R O N A	<ul style="list-style-type: none">-Baixa biodisponib.-Estudos → eleva pico plasmático de forma eficiente após 3 h da adm.	<ul style="list-style-type: none">-Biodisponibilidade > que a via oral-Pico plasmático + demorado-níveis plasmáticos + constantes.-Evita metabolização hepática	<ul style="list-style-type: none">-Biodisponibilidade > que a via oral-Evita metabol. Hepática-Baixa adesão	<ul style="list-style-type: none">-Atinge picos plasmáticos rapidamente de forma eficiente, porém vida média é curta.-Evita 1ª. passagem hepática

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

	ORAL	PELA PELE	VULVAR	SUBLINGUAL
T E S T O S T E R O N A	<p>-Biodisponibilidade de baixa → absorção pobre</p> <p>-Efeito só com doses mais altas → Esta via não é indicada</p>	<p>-via preferencial e atual</p> <p>-Eleva níveis plasmáticos forma gradativa e prolongada.</p> <p>-Perfil farmacocinético mais próximo do fisiológico.</p>	<p>-Efeito mais rápido no estímulo sexual</p>	<p>-Picos mais rápidos</p> <p>-Vida média é mais curta.</p> <p>-Evita metabolização hepática (1a. passagem)</p> <p>-Ideal para estímulo à libido</p>

DOSES POSOLÓGICAS

- DOSES INDIVIDUALIZADAS
- RESPOSTAS SÃO INDIVIDUAIS
- INÚMERAS VARIÁVEIS ENVOLVIDAS
- BIODIVERSIDADE HUMANA

DOSES POSOLÓGICAS

- ADEQUAÇÃO DA DOSE
 - A resposta clínica a TMHB é individual → exige flexibilidade e ajuste da dose
 - Ideal = reavaliação médica periódica

DOSES POSOL (diárias)

		ORAL	PERCUTÂNEA	VAGINAL / VULVAR	SUBLINGUAL
E2	♀	0.05 – 2,5 mg	0.05 – 2,5 mg	0.05 – 2,5 mg	0.05 – 2,5 mg
	♂	N/A	N/A	N/A	N/A
E3	♀	1 – 8 mg	1 – 8 mg	1 – 8 mg	1 – 8 mg
	♂	N/A	N/A	N/A	N/A
P	♀	50 - 200 mg	10 – 80 mg	10 - 80 mg	10 - 80 mg
	♂	N/A	2 – 10 mg	N/A	2 – 10 mg
T	♀	N/A	0,25 – 5 mg	0,25 – 5 mg	0,25 – 5 mg
	♂	N/A	10 – 100 mg	N / A	10 a 100 mg

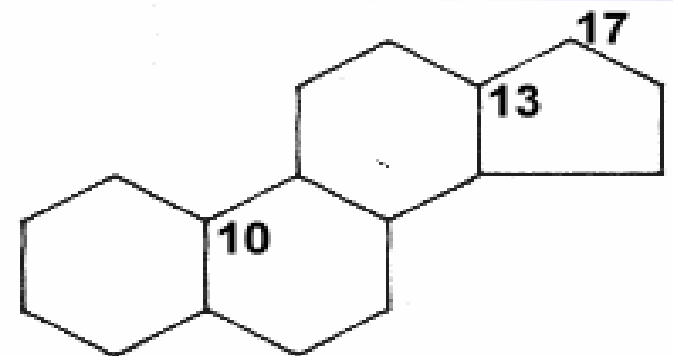
TMHB ATRAVÉS DA PELE

- Melhor mimetiza a via metabólica fisiológica
- Evita metabolização de 1a. passagem
 - = reduz formação de metabólitos indesejáveis e/ou inativos
 - = maior segurança e eficácia

TMHB ATRAVÉS DA PELE

NATUREZA DOS HORMÔNIOS ESTEROIDAIIS
SEXUAIS

- MOLÉCULAS PEQUENAS
- LIPOFÍLICOS
- CONFORMAÇÃO ESTEROIDAL



Sterane

GEL TRANSDÉRMICO X CREME

GEL PLO ^R OU POLAXAMER ^R	CREME
MICROEMULSÃO FORMADA POR TENSOATIVO (ÁC. PLURÔNICO) E LECITINA DE SOJA (FOSFOLIPÍDEO)	CREME NÃO IÔNICO ADICIONADO DE AGENTES DE ABSORÇÃO
ASPECTO DE POMADA OLEOSA , UNTUOSO NA PELE	ASPECTO DE CREME HIDRATANTE, ABSORVE COM FACILIDADE
ODOR DESAGRADÁVEL	SEM COR E SEM ODOR
DIFÍCIL DE ESPALHAR	FÁCIL DE ESPALHAR
<u>BAIXA ADESÃO DOS PACIENTES (HOMENS E MULHERES)</u>	<u>EXCELENTE ADESÃO DAS MULHERES</u>

GEL ALCOLICO X CREME

GEL ALCOOLICO	CREME PERCUTÂNEO
GEL AQUOSO COM ALCOOL ETÍLICO COMO AGENTE DE ABSORÇÃO	CREME NÃO IÔNICO ADICIONADO DE AGENTES DE ABSORÇÃO
ASPECTO AQUOSO, NÃO DEIXA PELE ENGORDURADA	ASPECTO DE CREME HIDRATANTE, ABSORVE COM FACILIDADE
PRODUZ RESSECAMENTO DA PELE	HIDRATANTE PARA PELE
SEM COR E ODOR ALCOOLICO	SEM COR E SEM ODOR
FÁCIL DE ESPALHAR	FÁCIL DE ESPALHAR
MELHOR ACEITAÇÃO MASCULINA	MELHOR ACEITAÇÃO FEMININA

VEÍCULO IDEAL

- Desde que sejam usados somente HORMÔNIOS BIOIDÊNTICOS:

VEÍCULO DEVE:

- Auxiliar a permeação
- Ser prático e com toque agradável → adesão → tempo prolongado de tratamento

CONTROLE DE DOSE

- Dose = diretamente proporcional ao resultado e segurança

NECESSÁRIO

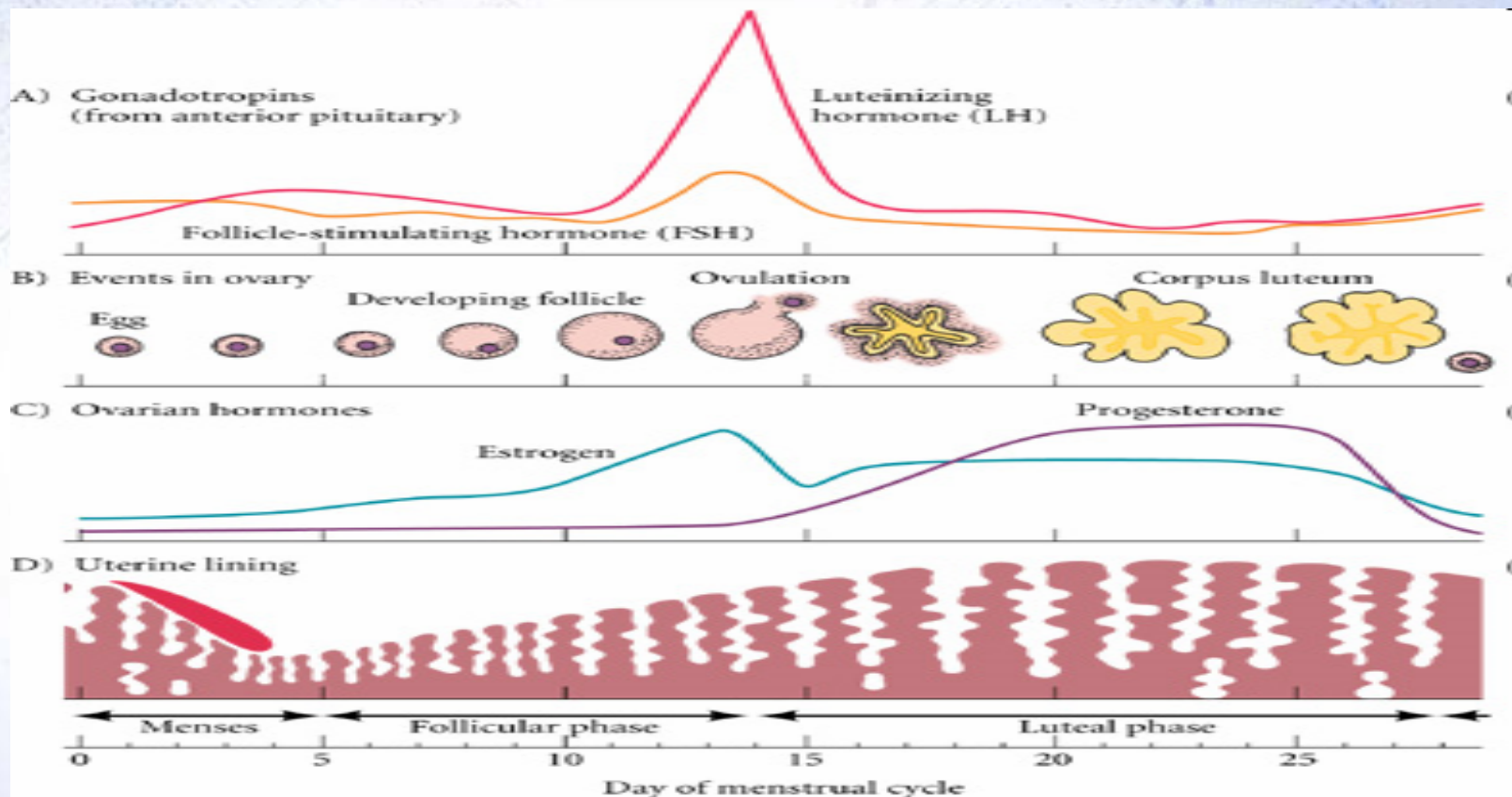
- Embalagem dosadora = controle adequado da dose aplicada

MODULAÇÃO HORMONAL FEMININA

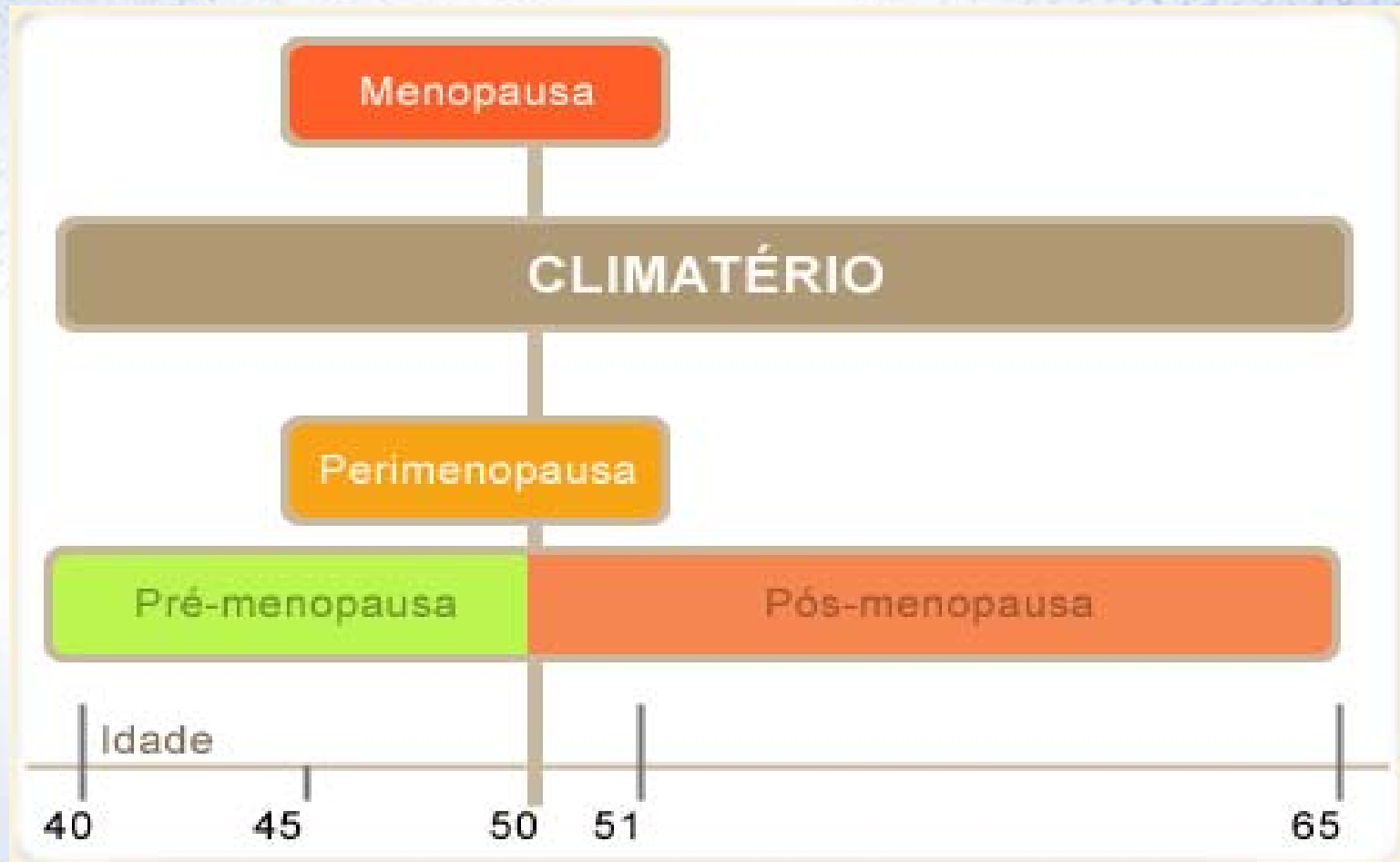


Encontro Internacional de Farmacêuticos Magistrais

SÍNTESE HORMONAL X EVENTOS NOS OVÁRIOS



SÍNDROME CLIMATÉRICA



SÍNDROME CLIMATÉRICA

- 12 meses consecutivos sem menstruação
- Aumento FSH e LH
- Queda E2 (40-50 %)
- Queda P (~ 100%)



SÍNDROME CLIMATÉRICA

FATORES CLÍNICOS IMPORTANTES

Metabólicos e Fisiológicos

Estilo de vida

Histórico pessoal e familiar

Sintomatologia (predominância)

SÍNDROME CLIMATÉRICA

- Estrógeno humano
 - Estradiol (E2) 10-20%
 - Estrona (E1) 10-20%
 - Estriol (E3) 60-80%
- Estróg. Conjugados
 - Estradiol 2-19%
 - Estrona 45-80%**
 - Equilina 6-15%**



SÍNDROME CLIMATÉRICA

- Estrógeno humano

Estradiol (E2)	10-20%
Estrona (E1)	10-20%
Estriol (E3)	60-80%

- Tri-estrógenos bioidênticos

E2	0,25 mg (10 %)
E1	0,25 mg (10%)
E3	2 mg (80%)

Bi-estrógenos

E2	0,5 mg (20 %)
E3	2 mg (80 %)

EXEMPLOS DE PROTOCOLOS

Paciente sintomática com pré-disposição p/ DCV e/ou osteoporose:

Baixo risco de CA → E2 + E3 oral

Alto risco de CA → E2 + E3 pele

+ acompanhamento de
mamas e endométrio

EXEMPLOS DE PROTOCOLOS

Paciente sintomática sem pré-disposição p/ DCV e/ou osteoporose:

Baixo risco de CA → E2 + E3 oral / pele

Alto risco de CA → só estriol

EXEMPLOS DE PROTOCOLOS

Paciente assintomática com pré-disposição p/ DCV e/ou osteoporose:

Baixo risco de CA → E2 + E3 pela pele

Alto risco de CA → opções não horm.

EXEMPLOS DE PROTOCOLOS

Paciente:

Não hysterectomizada → com estrógenos:

associar progesterona

Hysterectomizada ou não → com risco osteoporose: ***associar progesterona***

EXEMPLOS DE PROTOCOLOS

Paciente:

C/ distúrbios de sono → **progesterona**

C/ sint. de *dominância estrog.* → **progesterona**

Depressão e problemas emocionais → **evitar**

progesterona VO

(melhor pela pele ou vaginal)

EXEMPLOS DE PROTOCOLOS

Paciente:

Disfunções sexuais / falta de libido –
Testosterona

Falta de energia / vigor físico -
Testosterona

MODULAÇÃO HORMONAL MASCULINA

DECLÍNIO ANDROGÊNICO OU HIPOGONADISMO



Encontro Internacional de Farmacêuticos Magistrais

DECLÍNIO ANDROGÊNICO

- Diferentemente das mulheres:
 - Ocorre em uma parcela da população masculina
 - Caráter gradativo
 - Severidade e intensidade muito variáveis

DECLÍNIO ANDROGÊNICO

- Homens não tem hábito de visitas periódicas ao médico → estimular hábito após 40 anos principalmente
- Declínio Androgênico no Homem de Meia-Idade (ADAM) = Provocado por → Desequilíbrio metabólico

DECLÍNIO ANDROGÊNICO

- Redução da atividade nos testículos
- Alterações no mecanismo central → Aumento do LH
- **Aumento da atividade da aromatase e conseqüente aumento da conversão de andrógenos em estrógenos**

DECLÍNIO ANDROGÊNICO

- **Aumento da concentração de SHBG** (por estímulo dos estrógenos circulantes aumentados)
- **Diminuição da testosterona plasmática.**

DECLÍNIO ANDROGÊNICO

RESULTADO

- Diminuição da libido
- Disfunção eréctil
- Disfunções reprodutoras
- Alterações psicológicas e intelectuais

DECLÍNIO ANDROGÊNICO

RESULTADO

- Fadiga, fraqueza
- Diminuição da massa e força muscular
- Aumento dos depósitos de gordura
- Diminuição de cabelos e pelos
- Osteopenia e osteoporose

DECLÍNIO ANDROGÊNICO

Benefícios – REPOSIÇÃO DE ANDRÓGENOS

- Massa e força muscular X tecido adiposo
- Perfil lipídico e vasodilatação coronariana
- Performance intelectual e cognitiva
- Ação antidepressiva
- Humor e bem estar
- **Libido e função sexual.**

DESEQUILÍBRIO ANDRÓGENO - ESTRÓGENO

> atividade da aromatase

+

> capacidade de ligação ao SHBG

=

< testosterona livre

+

> estradiol livre

DESEQUILÍBRIO ANDRÓGENO - ESTRÓGENO

- Homens com níveis séricos “normais” de T podem ser sintomáticos (ref T total = 240 a 820 ng/dl, < 500 ng/dl pode ser crítico).

DESEQUILÍBRIO ANDRÓGENO - ESTRÓGENO

- Reposição de T sozinha não produz efeito em alguns pacientes aparentemente eleitos
- Reduzir a aromatização dos andrógenos → inibindo a atividade da aromatase

A TMHB E AS PESSOAS



Different People

Different Countries

Different Ages

But Same Greatest Fantasy!

To Have A True Love!

To Be Healthy!

To Have A Happy Family!

To Be Happy!

Encontro Internacional de Farmacêuticos Magistrais

GRATA PELA ATENÇÃO!



Encontro Internacional de Farmacêuticos Magistrais