

Ana Filipa Castro Frazão

**Sistemas Terapêuticos para a Administração de Hormonas Bioidênticas**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016



Ana Filipa Castro Frazão

**Sistemas Terapêuticos para a Administração de Hormonas Bioidênticas**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

Ana Filipa Castro Frazão

**Sistemas Terapêuticos para a Administração de Hormonas Bioidênticas**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

---

(Ana Filipa Castro Frazão)

## **Sumário**

A menopausa é uma condição fisiológica que marca o término permanente da menstruação. Devido aos seus sintomas muitas vezes afetarem a qualidade de vida das mulheres, estas necessitam de recorrer a terapias hormonais. A Terapia Hormonal de Substituição, assume-se como a terapia mais usual entre a população feminina pela sua eficácia no alívio dos sintomas da menopausa. Contudo, devido a um estudo observacional efetuado, que revelou que esta terapia apresentava grandes riscos para a saúde das mulheres que a utilizavam, passou a perder evidência, sendo esta ganha por terapias alternativas.

Apesar de existir há alguns anos, a Terapia Hormonal Bioidêntica nunca tinha sido vista como uma opção fiável para o tratamento dos sintomas da menopausa. Esta terapia consiste na utilização de hormonas bioidênticas que, se definem como sendo hormonas de origem sintética que apresentam uma estrutura química e molecular semelhante às das hormonas presentes no organismo humano. Entre estas hormonas encontra-se o estradiol, estriol, estrona, progesterona, testosterona e dehidrepiandrosterona.

De modo a obter uma terapia personalizada, muitas vezes recorre-se à individualização, ou seja, a formulação é manipulada de acordo com as especificações do doente. Relativamente à Terapia Bioidêntica Composta, apesar de ser considerada empiricamente bastante mais eficaz do qualquer outra existente, não existem estudos que o comprovem.

Estas hormonas podem ser administradas por diversas vias como, por exemplo, oral, transdérmica, tópica e vaginal. Esta administração ocorre por variados sistemas terapêuticos entre eles, comprimidos, cremes e adesivos.

Palavras Chave: Terapia Hormonal de Substituição; Terapia Hormonal Bioidêntica; Hormonas Bioidênticas; Sistemas Terapêuticos

## **Summary**

Menopause is a physiological condition which means the end of the menstruation. Because often their symptoms affect the life quality, hormonal therapy may be needed. The Replacement Hormonal Therapy is the most usual therapy among the female population because of its effectiveness relieving menopausal symptoms. However, due to a observational study that revealed the high risks of this therapy to the women who used it, this therapy lost relevance, which open opportunities to alternative therapies.

Although not a novelty, Bioidentical Hormone Therapy has never been seen as a reliable option for the treatment of menopausal symptoms. This therapy consists in the use of bioidentical hormones that are defined as hormones with similar chemical and molecular structure to the hormones present in the human organism. These hormones include estradiol, estriol, estrone, progesterone, testosterone and dehydroepiandrosterone

In order to get a personalized therapy, it is often used the individualization, that is, the compounding according to the patient's specifications. Although the Bioidentical Compounded Therapy is considerer a lot more effective than any existing analogue, the isn't any medical research that actually proves it.

These hormones can be administrated by several ways such as, oral, transdermic, topic and vaginal. This process occurs through various therapeutic systems including pills, lotions and patches.

**Keywords:** Hormonal Replacement Therapy; Bioidentical Hormone Therapy; Bioidentical Hormones; Therapeutic Systems

## **Agradecimentos**

Esta monografia representa o culminar de cinco anos de trabalho, esforço e dedicação representando também a concretização de um sonho. Por isso, gostava de agradecer a todos os que me apoiaram nesta longa caminhada e que sempre acreditaram que iria chegar ao fim da mesma.

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Rita Oliveira, por toda a disponibilidade e compreensão demonstrada assim como todas as críticas e soluções que fizeram com que fosse possível a realização desta monografia com o maior sucesso.

Um agradecimento especial aos meus pais, Manuela e Carlos, por me terem proporcionado todas as condições para concretizar este meu sonho, sendo sempre o meu pilar. Agradeço-lhes pelas vezes que me repreenderam e também pelas vezes em que me elogiaram, dando-me sempre força para continuar mesmo quando a vontade de desistir era mais forte. Tudo o que consegui devo a estas duas pessoas extraordinárias a quem me orgulho de chamar pais.

Agradeço também a toda a minha família que sempre esteve ao meu lado nos momentos mais importantes mas também nos que se revelaram mais difíceis, dando-me sempre o apoio necessário.

## Índice

Sumário.....	v
Summary.....	vi
Agradecimentos.....	vii
Índice.....	viii
Índice de Figuras.....	xi
Lista de Abreviaturas.....	xii
I. Introdução.....	1
II. Terapia Hormonal Bioidêntica.....	4
II.1. Hormonas Bioidênticas.....	4
II.2. Tipos de Hormonas Bioidênticas.....	6
II.2.1. Estrogénios.....	6
II.2.2. Progestagénios.....	8
II.2.3. Testosterona.....	11
II.2.4. Dehidroepiandrosterona.....	12
II.2.5. Cortisol.....	12

II.2.6. Tiroxina.....	13
III.    Terapia Hormonal Bioidêntica Composta .....	15
III.1. Teste da Saliva.....	19
IV.    Hormonas Bioidênticas aprovadas pela Food and Drugs Administration.....	21
V.    Terapia Hormonal de Substituição vs Terapia Hormonal Bioidêntica.....	23
VI.    Sistema Terapêuticos para a Administração de Hormonas Bioidênticas .....	32
V.1. Administração Oral.....	33
V.1.1. Comprimidos .....	35
V.1.2. Cápsulas.....	35
V.2. Adesivos Transdérmicos.....	36
V.2.1. Cremes .....	38
V.2.2. Geles .....	39
V.3. Administração Vaginal .....	40
V.3.1. Comprimidos Vaginais .....	40
V.3.2. Anel Vaginal.....	41
V.4. Administração Sublingual .....	41

VII.	Medicamentos Manipulados Contendo Hormonas Bioidênticas.....	43
VIII.	Estudos de Caso.....	46
VIII.1.	Caso 1 .....	46
VIII.2.	Caso 2 .....	46
VIII.3.	Caso 3 .....	46
VIII.4.	Caso 4 .....	47
VIII.5.	Caso 5 .....	47
IX.	Questões Éticas Relacionadas com a Terapia Hormonal Bioidêntica.....	49
X.	Conclusão .....	51
XI.	Referências Bibliográficas.....	53

## **Índice de Figuras**

Figura 1: Estrutura química do Estradiol .....	7
Figura 2: Estrutura química do Estriol .....	8
Figura 3: Estrutura química da Estrona .....	8
Figura 4: Mecanismo de ação da Progesterona, onde SPRMs significa modeladores seletivos dos recetores de progesterona .....	9
Figura 5: Estrutura química da Progesterona .....	10
Figura 6: Estrutura química da Testosterona .....	12
Figura 7: Estrutura química da DHEA .....	12
Figura 8: Estrutura química do Cortisol .....	13
Figura 9: Estrutura química da Tiroxina .....	14

## **Lista de Abreviaturas**

AVC – Acidente Vascular Cerebral

Biest – Terapia Bi-Estrogénio

DHEA – Dehidroepiandrosterona

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

FDA – Food And Drug Administration

HB – Hormonas Bioidênticas

HDL – High Density Lipoprotein

IGF-1 – Insulin-like Growth Factor

LDL – Low Density Lipoprotein

T3 – Triiodotironina

T4 – Tiroxina

Triest – Terapia Tri-Estrogénio

THB – Terapia Hormonal Bioidêntica

THS – Terapia Hormonal de Substituição

THBC – Terapia Hormonal Bioidêntica Composta

RE $\alpha$  – Recetores de Estrogénio  $\alpha$

RE $\beta$  – Recetores de Estrogénio  $\beta$

RPA – Recetores de Progesterona A

RPB – Recetores de Progesterona B

WHI – Women's Health Initiative

## I. Introdução

A fonte primária de estrogénio total nas mulheres durante os seus anos reprodutivos é o estradiol, que é secretado pelas células granulosas durante a maturação dos folículos ovários. Deste modo, o estradiol é o principal estrogénio biologicamente ativo em mulheres não grávidas durante os seus anos reprodutivos, mantendo-se os seus níveis constantes ou ligeiramente aumentados até à fase de transição para a menopausa. A menopausa é uma condição natural marcada pela cessão permanente da menstruação, como consequência da perda de atividade folicular. Aparece em idades compreendidas entre os 48 e os 55 anos, podendo ser induzida cirurgicamente mais cedo (Cirigliano, 2007; Schmidt *et al.*, 2006).

Esta alteração hormonal pode afetar a qualidade de vida da mulher, uma vez que pode levar ao aparecimento de diversos sintomas tais como, alterações na menstruação, sintomas vasomotores, atrofia urogenital, aumento do peso corporal e gordura abdominal, disfunção sexual, doença cardiovascular, alterações ao nível da pele e também alterações psicofisiológicas tais como, mudanças de humor, irritabilidade, insónias, ansiedade e distúrbios do sono (Chervenak, 2009; Files *et al.*, 2011; Stachowiak *et al.*, 2015). Por sua vez, os afrontamentos apresentam-se como o sintoma mais comum durante a menopausa, não constituindo riscos para a saúde das mulheres. O mesmo não se verifica relativamente à perda de massa óssea que se deve ao decréscimo de estrogénios na menopausa, podendo mais tarde resultar em fraturas ao nível vertebral e ao nível da bacia (Cirigliano, 2007). A menopausa pode também levar ao aparecimento de distúrbios no metabolismo dos lípidos em que o declínio do estradiol resultante da menopausa aumenta a probabilidade de ocorrência de doenças cardiovasculares, devido aos fatores de risco associados ao aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e diminuição dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Stachowiak *et al.*, 2015).

A terapia hormonal de substituição consiste num estrogénio isolado ou em associação com progestagénios. Devido à sua eficácia, custo e conveniência, tem vindo a ser utilizada para o tratamento dos sintomas da menopausa, tais como afrontamentos, suores noturnos e distúrbios de sono. Esta terapia tem-se mostrado eficaz no alívio dos

sintomas vasomotores e também da atrofia vaginal (Cirigliano, 2007; Schmidt *et al.*, 2006).

No entanto, estudos recentes ligam a terapia hormonal de substituição a sérios riscos para a saúde, uma vez que pode levar ao aumento dos problemas cardiovasculares e também ao aparecimento do cancro da mama. Deste modo, o uso desta terapia diminuiu consideravelmente, tendo assim as mulheres que sofrem de sintomas relacionados com a menopausa de procurar terapias alternativas para o alívio destes sintomas mas cujos riscos para a saúde sejam diminuídos (Whelan *et al.*, 2012).

Neste âmbito surge a terapia associada a hormonas bioidênticas que é considerada uma alternativa à terapia de substituição hormonal, devido aos menores riscos e uma maior efetividade no tratamento dos sintomas da menopausa (Whelan *et al.*, 2012).

As hormonas bioidênticas são molecularmente idênticas às hormonas endógenas existentes na mulher. A terapia hormonal bioidêntica utiliza hormonas bioidênticas, como a estrona, estradiol, estriol, progesterona, testosterona e dehidroepiandrosterona. Estas hormonas encontram-se disponíveis comercialmente ou podem ser manipuladas em diferentes dosagens e administradas por diversas vias. Assim, existem diversos sistemas terapêuticos para a sua administração como, por exemplo, cápsulas de libertação lenta, adesivos transdérmicos, cremes, comprimidos sublinguais e supositórios vaginais (Cirigliano, 2007).

As preparações manipuladas de hormonas bioidênticas apresentam riscos adicionais devido à sua variabilidade na potência, pureza, eficácia e segurança. No entanto, existem estudos que demonstram os benefícios sintomáticos destas preparações (Davis *et al.*, 2014).

A terapia hormonal bioidêntica, apresenta-se como uma terapia alternativa e é considerada por muitos uma terapia experimental ou inovadora. Esta encontra-se associada a diversos problemas éticos, tendo como um dos centrais problemas, o respeito pelas pessoas e a doutrina do consentimento informado. As questões relacionadas com a ética profissional devem-se ao conflito de interesses, envolvendo

alguns dos prescritores desta terapia. A linha da ética profissional é cruzada quando é promovida e prescrita uma terapia inovadora, quando esta não é o tratamento padrão (Rosenthal, 2008).

Deste modo, esta monografia tem como objetivo esclarecer em que consiste a terapia hormonal bioidêntica e também a terapia hormonal bioidêntica composta, comparando-as com a terapia hormonal de substituição. Por isso, é necessário reunir os mais variados resultados controversos da aplicação de hormonas bioidênticas assim como o efeito dos diversos sistemas terapêuticos que são utilizados na sua administração.

Assim, foi realizada uma pesquisa sobre as hormonas sexuais aplicadas no tratamento dos sintomas da menopausa como, o estradiol, estrona, estriol, progesterona, testosterona e DHEA.

Na pesquisa efetuada foram utilizados diversos motores de busca usando como palavras chaves os termos: terapia hormonal de substituição, hormonas bioidênticas, terapia hormonal bioidêntica e sistemas terapêuticos.

## II. Terapia Hormonal Bioidêntica

Segundo Bootbby *et al.* (2004) a terapia hormonal bioidêntica consiste numa terapia hormonal com compostos individuais de determinados esteroides em várias dosagens e formas contendo estrona, estradiol, estriol, progesterona, testosterona e dehidroepiandrosterona.

### II.1. Hormonas Bioidênticas

O termo “hormonas bioidênticas” surgiu para distinguir fisiologicamente as hormonas patenteadas das não patenteadas, sendo estas últimas consideradas mais naturais, uma vez que por serem derivadas de plantas apresentam estruturas moleculares mais semelhantes às das hormonas humanas (Rosenthal, 2008). Segundo Fugh-Berman e Bythorw (2007) este termo é um “neologismo pseudocientífico” que se refere às hormonas endógenas, como, estriol, estrona, estradiol, progesterona, testosterona, dehidroepiandrosterona, tiroxina e cortisol.

Na última década, o uso de hormonas bioidênticas (HB) tornou-se popular para o tratamento dos sintomas da menopausa. No início eram diversas as definições destas hormonas, tornando-se complicado para os profissionais de saúde incluí-las de forma apropriada na terapêutica e também explicar aos seus utentes os seus benefícios. Deste modo, a terminologia destas hormonas pode causar confusões tanto aos seus prescritores como aos pacientes que a utilizam (Files *et al.*, 2016; Whelan *et al.*, 2011).

Assim, as HB definem-se como sendo hormonas cuja estrutura química e molecular é idêntica às das hormonas endógenas existentes no ser humano (Sood *et al.*, 2001). Estas hormonas não possuem qualquer tipo de mudança estrutural face às hormonas endógenas, de modo a não haver nenhuma alteração na ligação ao recetor e, consequentemente, na função exercida (Ruiz *et al.*, 2011).

Estas podem derivar de plantas ou animais como os porcos ou cavalos, que são posteriormente submetidos a processos de purificação. Podem também ser obtidas por métodos sintéticos contudo, a obtenção destas hormonas ocorre maioritariamente a partir de plantas como a soja e *Mexican yam*, uma vez que possuem na sua constituição

compostos que podem ser quimicamente modificados, de modo a coincidir com a estrutura das hormonas endógenas. O estigmasterol presente na soja e a diosgenina proveniente do *Mexican yam* podem ser convertidos em progesterona, que é utilizada como precursor na obtenção das restantes HB (Cirigliano, 2007; Fugh-Berman e Bythrow, 2007; Schmidt *et al.*, 2006).

Muitos dos médicos prescritores e também utentes acreditam que o facto destas hormonas apresentarem uma estrutura química e molecular semelhante às das hormonas endógenas significa que exibem uma melhor afinidade para os seus recetores e que são totalmente seguras, com efeitos adversos bastante reduzidos. Isto fez com que houvesse um aumento da sua utilização pela população feminina (Sood *et al.*, 2013; Siyam e Yuksel, 2013).

É comum que as HB sejam definidas como naturais contudo, a utilização deste termo é controversa, uma vez que, natural se refere apenas à fonte de obtenção destas hormonas e não à sua estrutura química. No entanto, estas não devem ser consideradas totalmente naturais pois encontram-se sujeitas a processos sintéticos para que se tornem idênticas às existentes no corpo humano, podendo assim fazer parte da THB (Bosarge e Freeman, 2009; Siyam e Yuksel, 2013; Sood *et al.*, 2011).

## II.2. Tipos de Hormonas Bioidênticas

### II.2.1. Estrogénios

Os estrogénios endógenos são sintetizados pelos ovários e pela placenta e, em pequenas quantidades, pelos testículos e córtex suprarrenal, tendo como precursor a testosterona. No ser humano, os estrogénios principais são o estradiol, estriol e estrona cujas estruturas químicas se encontram ilustradas respetivamente nas figuras 1, 2 e 3 (Rang *et al.*, 2012). Os níveis destes variam ao longo da vida das mulheres, sendo que a hormona predominante no ciclo da mulher é o estradiol e, na fase pós-menopausa, a estrona. Durante a gravidez predomina o estriol, produzido pela placenta, apresentando níveis superiores do que qualquer outro estrogénio nesta etapa de vida da mulher. Em mulheres não grávidas, é necessário que algum estradiol seja metabolizado em estriol, uma vez que este se encontra em concentrações bastante diminuídas nestas mulheres. Deste modo, os níveis de estradiol e estriol após a menopausa encontram-se compreendidos entre os 20 e os 70 pmol/l (Chervenak, 2009; Schmidt *et al.*, 2006).

O estradiol produzido é oxidado reversivelmente em estrona, podendo estes ser convertidos em estriol que, é o produto final irreversível. Estas conversões acontecem no fígado, num processo de metabolização de esteroides (Cirigliano, 2007).

O estradiol e estriol são hormonas hidrofóbicas, encontrando-se ligadas a proteínas transportadoras, presentes nos compartimentos fluídos do corpo, e são rapidamente metabolizados para conjugados mais hidrófilos (Schmidt *et al.*, 2006).

A atividade do estrogénio depende do tipo de ligação que se estabelece entre este e o recetor, que sofre uma mudança na conformação estrutural originando o efeito específico do estrogénio, sendo as duas maiores isoformas dos recetores de estrogénios caracterizadas por recetores de estrogénio  $\alpha$  (RE $\alpha$ ) e recetores de estrogénio  $\beta$  (RE $\beta$ ). Estes recetores localizam-se em diversos tecidos, encontrando-se os RE $\alpha$ , por exemplo, nas células do útero, vagina, ovário e glândulas mamárias e, os RE $\beta$  na próstata e ovário (Files *et al.*, 2011; Avellar, 2004). Na presença de estradiol, o estriol e a estrona funcionam como inibidores competitivos da ação do primeiro, devido à competição pelo mesmo recetor (Santoro *et al.*, 2016).

O efeito das hormonas não depende apenas da afinidade destas para os recetores e da dose, uma vez que é possível obter respostas biológicas similares com uma menor concentração de estrogénio num longo período de tempo ou, com uma maior concentração num curto período de tempo (Files *et al.*, 2011). Deste modo, o efeito dos estrogénios pode ser influenciado pelas diferenças teciduais, pelas características da terapia utilizada e também pelo doente. A via de administração escolhida, a dose e o tipo específico de estrogénio são os fatores preponderantes para que a terapia tenha sucesso (Goodman, 2012).

O estradiol apresenta-se como sendo o estrogénio mais potente e ativo tendo uma elevada afinidade para ambos os recetores ao contrário do estriol (Files *et al.*, 2011; Stephenson *et al.*, 2013).

Comparando os efeitos terapêuticos do estriol com os do estradiol verifica-se que os efeitos deste último a nível do tecido vaginal e da uretra não são tão eficazes. No que respeita ao risco do aparecimento do carcinoma da mama este encontra-se diminuído quando utilizada a terapia com estriol, uma vez que este tem a capacidade de proteger as células da mama dos efeitos nocivos da radiação e de substâncias carcinogénicas. Além disso o estriol tem-se mostrado eficaz no alívio dos sintomas da menopausa (Stephenson *et al.*, 2013).

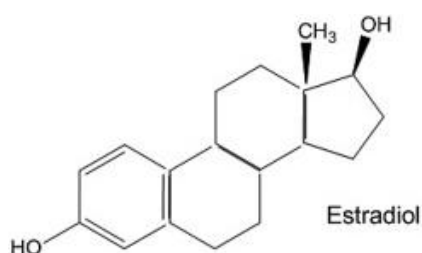


Figura 1: Estrutura química do Estradiol. Retirado de Feraco *et al.*, (2016)

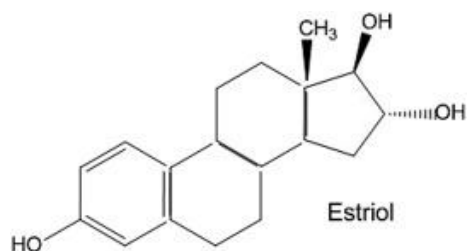


Figura 2: Estrutura química do Estriol. Retirado de Feraco *et al.*, (2016)

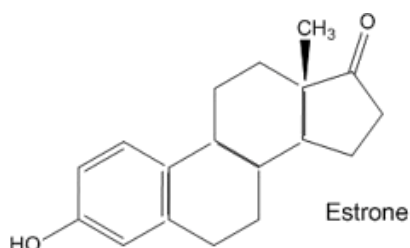


Figura 3: Estrutura química da Estrona. Retirado de Feraco *et al.*, (2016)

### II.2.2. Progestagénios

Os progestagénios podem causar uma mudança histológica da camada do endométrio, uma vez que a progesterona, induzida pelo estradiol, é responsável pela ativação da transformação do endométrio durante a fase proliferativa na sua forma secretora. Assim, são principalmente utilizados para proteger o útero da hiperplasia do endométrio, reduzindo o risco do aparecimento de cancro endometrial, que pode ser induzido pelo uso prolongado e descontrolado de estrogénios. Deste modo é imprescindível a administração de progestagénios em mulheres com útero intacto de maneira a contrabalançar os efeitos dos estrogénios a nível do endométrio (Binkowska e Woron, 2015; Files *et al.*, 2011; Sood *et al.*, 2011).

A seleção dos progestagénios a incluir na terapêutica deve ser feita de acordo com o mecanismo de ação de cada um deles e das diferenças existentes entre eles. São diversos os aspetos que fazem variar a biodisponibilidade dos diferentes progestagénios como, a via de administração, o seu metabolismo e a ligação a outros recetores esteroides (Binkowska e Woron, 2015).

Apesar de possuírem um efeito comum, a atividade dos progestagénios está dependente da sua estrutura química, da farmacocinética, da potência da ação e também da sua afinidade para os recetores de progesterona que são os responsáveis por despoletar os efeitos fisiológicos dos progestagénios. Estes recetores nucleares encontram-se em duas isoformas, o recetor de progesterona A (RPA) e o recetor de progesterona B (RPB). São ativos na forma dimérica após a interação com a hormona, sendo que a única diferença que os distingue é o facto de o RPB possuir, no grupo terminal NH<sub>2</sub>, uma sequência de aminoácido adicional. O RPB é considerado como o ativador de transcrição mais eficaz, sendo negativamente afetado pelo RPA. O complexo que se forma após a ligação dos progestagénios ao recetor interage com alta seletividade no elemento de resposta à progesterona, regulando a transcrição de genes-alvo que depende da presença de co-ativadores e co-repressores (Avellar, 2004; Binkowska e Woron, 2015; Schmidt *et al.*, 2011).

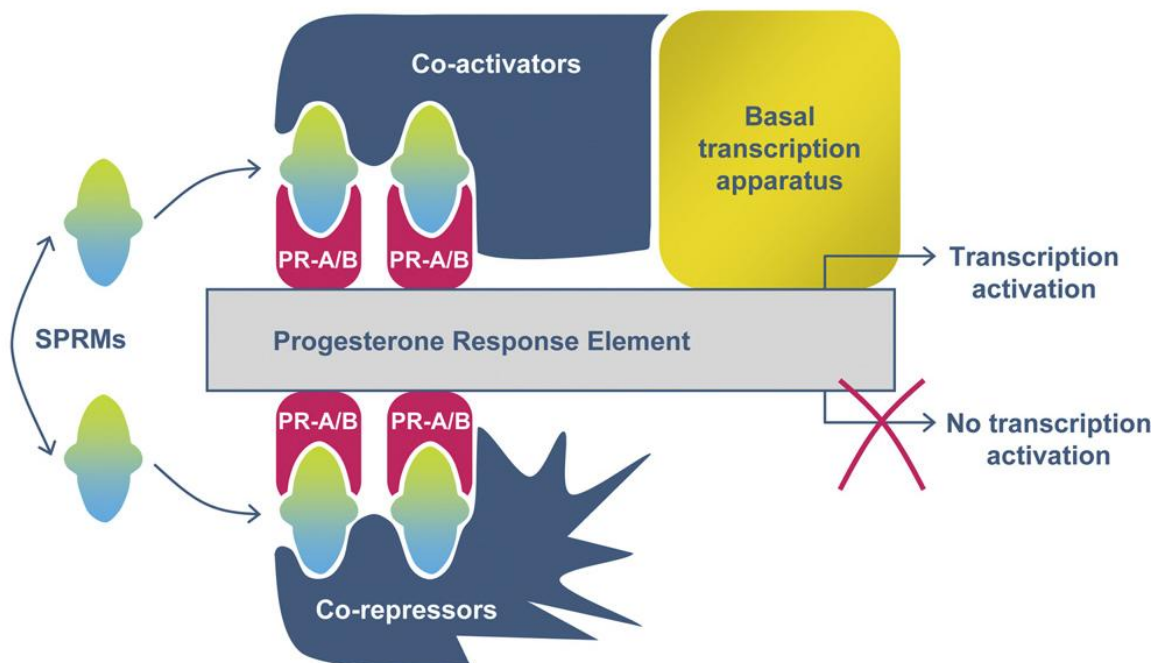


Figura 4: Mecanismo de ação da Progesterona, onde SPRMs significa modeladores seletivos dos recetores de progesterona. A interação de SPRMs com as isoformas dos recetores de progesterona (PR-A e PR-B) induz uma mudança conformacional no PR, o que permite um recrutamento mais potente de co-repressores ao PR do que o induzido pela progesterona. Com a mudança conformacional induzida no PR, o equilíbrio de interação com co-ativadores e co-repressores depende da identidade da molécula SPRM individual à qual o PR está ligado. Cada SPRM tem uma assinatura molecular diferente e única. Além disso, a atividade precisa de cada SPRM irá variar em função do tecido, dependendo dos níveis relativos de co-ativadores e co-repressores em cada célula. Retirado de Bouchard *et al.* (2011)

A resposta biológica dos progestagénios pode diferir dependendo da concentração alcançada, da duração da ação e pelos efeitos causados por tecidos e estruturas adjacentes (Binkowska e Woron, 2015).

No que respeita à progesterona, esta é secretada pelo corpo lúteo na segunda parte do ciclo menstrual e nas mulheres grávidas pela placenta. Contudo, pode também ser secretada pelos testículos e pelo córtex da suprarrenal mas em menores quantidades (Rang *et al.*, 2012). Esta hormona exibe um efeito crucial na regulação do sistema reprodutor, mais concretamente nas glândulas mamárias e no sistema nervoso central, apresentando também um papel preponderante na implantação embrionária e manutenção da gravidez (Binkowska e Woron, 2015).

Ao nível do tecido mamário e do endométrio a progesterona exibe efeitos antagónicos aos do estrogénio (Stephenson *et al.*, 2013). Após a menopausa esta hormona apresenta níveis de 950 pmol/l (Schmidt *et al.*, 2011).

Quanto aos efeitos ao nível cardiovascular esta hormona reduz os vasoespasmos coronarianos, protege contra a hiperreatividade coronariana e reduz também a acumulação de colesterol (Stephenson *et al.*, 2013).

A progesterona bioidêntica é muitas vezes denominada progesterona micronizada. O processo de micronização consiste na quebra da progesterona em pequenas partículas de modo a que haja uma absorção mais estável e uniforme (Sood *et al.*, 2011).

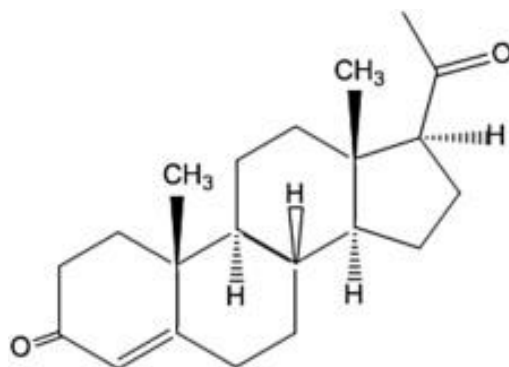


Figura 5: Estrutura química da Progesterona. Retirado de Feraco *et al.*, (2016)

### II.2.3. Testosterona

Esta hormona esteroide é secretada pela glândula adrenal e também pelos ovários, podendo ser convertida, através da aromatase, em estrona (Stephenson *et al.*, 2013).

A testosterona é utilizada maioritariamente em contexto cirúrgico, ou seja, quando a mulher realiza uma histerectomia induzindo a menopausa, de modo a aliviar os sintomas que estas podem apresentar. Assim, esta hormona pode levar a uma melhoria do humor das mulheres, da sua sensação de bem estar e da densidade óssea (Sood *et al.*, 2011).

Quando as mulheres apresentam níveis de testosterona diminuídos, devido à diminuição progressiva da síntese de androgénios pela glândula supra-renal, o seu desejo sexual e excitação encontram-se automaticamente também diminuídos. Assim, a diminuição destes níveis encontra-se diretamente relacionada com a idade e não com a entrada da mulher na menopausa, uma vez que esta pode levar tanto a um aumento como a uma diminuição dos níveis de testosterona. Deste modo, para aumentar o desejo sexual da mulher, a solução pode passar pela adição da testosterona a um estrogénio (Sood *et al.*, 2011; Stephenson *et al.*, 2013).

A testosterona apresenta uma menor hepatotoxicidade e diminuídos efeitos lipídicos comparativamente com a metiltestosterona, sendo por isso esta descartada quando é necessário recorrer a terapia hormonal. A utilização da testosterona requer grande atenção, devendo ser prescrita e preparada cautelosamente (Sood *et al.*, 2011).

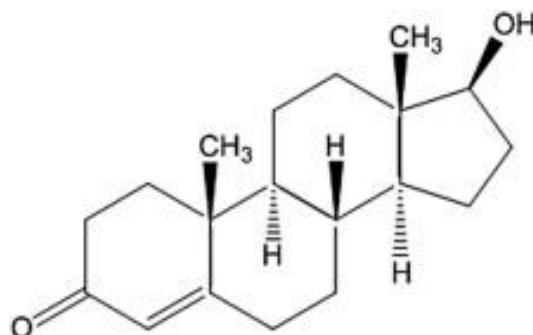


Figura 6: Estrutura química da Testosterona. Retirado de Feraco *et al.*, (2016)

#### II.2.4. Dehidroepiandrosterona

Esta hormona é um precursor da testosterona e também dos estrogénios em tecidos periféricos cujos níveis de produção diminuem com a idade, sendo o início da idade adulta a altura com níveis mais elevados (Sood *et al.*, 2011; Stephenson *et al.*, 2013).

São diversos os benefícios que tem exibido como, por exemplo, efeitos no anti-envelhecimento, e ao nível do humor, havendo assim uma melhoria do bem-estar. Pode também despoletar efeitos benéficos a nível da regulação da insulina, medidas cognitivas e da função imune. Relativamente ao impacto na densidade óssea é positivo, sendo mediado pelo aumento dos níveis de circulação da hormona de crescimento (Sood *et al.*, 2011; Stephenson *et al.*, 2013).

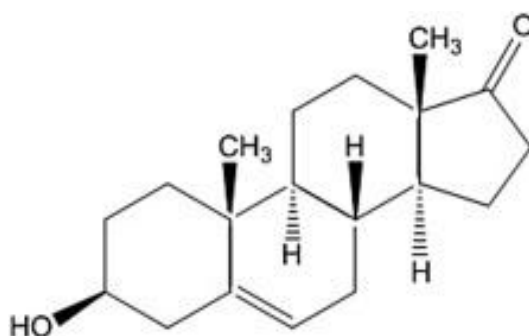


Figura 7: Estrutura química da DHEA. Retirado de Feraco *et al.*, (2016)

#### II.2.5. Cortisol

Este glucocorticoide é o produto final do sistema hipotálamo-pituitária-adrenal exibindo um papel fundamental no organismo no que respeita à manutenção da homeostase. Este tem a capacidade de mediar diversos processos metabólicos e, para isso, liga-se aos recetores glucocorticoides que se encontram presentes em praticamente todos os tecidos existentes no corpo humano. Deste modo, este atua a nível cardiovascular afetando o fluxo sanguíneo, a respiração e aumenta a quantidade de substrato e energia entregue ao cérebro e músculos (Fries *et al.*, 2009).

O aumento dos níveis de cortisol pode levar ao aparecimento de sintomas psicológicos e vasomotores que, por sua vez aumentam a probabilidade da ocorrência de doenças

cardiovasculares como, por exemplo, resistência à insulina e diminuição do HDL (Cagnacci *et al.*, 2011).

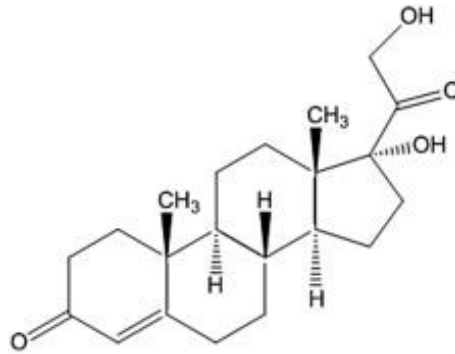


Figura 8: Estrutura química do Cortisol. Retirado de Feraco *et al.*, (2016)

### II.2.6. Tiroxina

Este isômero da levotiroxina é sintetizado na glândula tireoide e secretado para a corrente sanguínea. Apesar da tiroxina (T4) ser a hormona mais secretada pela tireoide, a hormona mais ativa metabolicamente é a triiodotironina (T3) que pode ser sintetizada diretamente pela tireoide ou obtida através da ação da enzima deiodinase que converte por peroxidação a T4 em T3 (Santoro *et al.*, 2016).

A função da tireoide permanece estável ao longo da vida excetuando na gravidez. (Santoro *et al.*, 2016)

Apesar dos problemas da tireoide não estarem diretamente relacionadas com a patogenicidade da menopausa esta está implicada na osteoporose e na arteroesclorose coronária podendo ser agravada na presença de hipotireoidismo e hipertireoidismo. Quanto ao hipotireoidismo podem aparecer sintomas como aumento de peso, obstipação, atrofia da pele e fragilização cabelo (Stachowiak *et al.*, 2015).

Para qualquer tipo de terapia é importante evitar níveis excessivos de hormonas da tireoide porque aumentam significativamente o risco de osteoporose, doenças cardiovasculares e todas as causas de mortalidade, sendo especialmente agravado no caso das pessoas de idade. Além destes, são ainda perceptíveis alguns sintomas de menor

gravidade como, por exemplo, os afrontamentos, suores, insónias e alterações de humor (Santoro *et al.*, 2016; Stachowiak *et al.*, 2015).

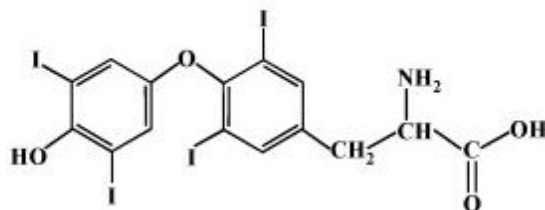


Figura 9: Estrutura química da Tiroxina. Retirado de Crofton *et al.* (2007)

### **III. Terapia Hormonal Bioidêntica Composta**

Aquando do tratamento com HB, por vezes, este pode não ser adequado para o alívio dos sintomas e, por isso, é necessário verificar os níveis plasmáticos de modo a avaliar a absorção hormonal, uma vez que níveis sanguíneos semelhantes não significam efeitos biológicos iguais visto que estes variam de mulher para mulher. Assim, surge a necessidade de individualizar a terapia hormonal (Sood *et al.*, 2011).

A THBC consiste na manipulação de preparações de hormonas bioidênticas que se destinam a um determinado paciente. Estas preparações são individualizadas pois possuem doses, dosagens e vias de administração personalizadas de acordo com o mais adequado para cada caso em concreto, ou seja, baseado nos sintomas que o paciente apresenta, nos seus níveis hormonais e também nas suas preferências (Chervenak, 2009; McBane *et al.*, 2014; Ruiz *et al.*, 2011).

A principal vantagem deste tipo de terapia é o facto de poderem ser produzidas doses que não se encontram disponíveis nos produtos comercializados. Assim, possibilita que sejam produzidas doses mais baixas do que as existentes comercialmente, de modo a que seja possível um alívio dos sintomas mas com um diminuído risco de ocorrência de efeitos adversos. Por vezes, é preferível começar com uma dosagem disponível no mercado e, depois ajustar a dose de acordo com as suas necessidades, uma vez que todos os ajustes do tratamento devem ser feitos de acordo com o alívio dos sintomas (McBane *et al.*, 2014).

Esta terapia permite também reformular uma formulação cuja tolerância não é a melhor, transformando-a numa preparação melhor tolerada ao modificar o seu sistema de libertação (Files *et al.*, 2011).

São muitas as opiniões críticas destas preparações individualizadas. Referem que o facto de serem preparadas por um farmacêutico pode levar a que nem todas as preparações sejam iguais, pois podem ocorrer erros na sua preparação, levando a que a absorção não ocorra como era esperado, não surgindo assim o efeito pretendido. Por isso, não existe garantia de eficácia e segurança, não se sabendo quais os efeitos adversos que podem advir, uma vez que a maior parte destas preparações é composta

por substâncias que não se encontram aprovadas pela FDA que faz com que exista uma falta de supervisão e também de monitorização das substâncias utilizadas. Deste modo, estas preparações não são submetidas a testes rigorosos tal como as preparações já existentes que se encontram comercializadas (Chervenak, 2009; Pinkerton, 2014; Sood *et al.*, 2011). Todas as preparações disponíveis comercialmente têm de ser previamente testadas quanto à sua segurança, qualidade e eficácia e têm também de respeitar os requisitos de rotulagem existentes. No entanto, nada disto se verifica com as formulações relativas à THBC, sendo que muitas farmácias que manipulam estas formulações as analisam independentemente. São escassos os dados publicados sobre a farmacocinética, segurança e eficácia destas formulações devido ao seu caráter individual (McBane *et al.*, 2014).

Deste modo, esta terapia tem sido vista como uma opção à TSH para aquelas mulheres que não a toleram, para as que preferem uma terapia alternativa com diferentes formulações ou então para as que necessitam de uma terapia com hormonas que não se encontram incluídas nas formulações tradicionais. Quando utilizada, é importante que seja preparada por farmacêuticos tal como qualquer outro medicamento manipulado (McBane *et al.*, 2014).

As preparações compostas necessitam de uma prescrição médica, prescrita por um profissional de saúde qualificado para tal e devidamente reconhecido. Estas normalmente contêm estrogénios, progesterona podendo também conter testosterona e DHEA, de acordo com as especificações do médico (Files *et al.*, 2011; Iftikhar *et al.*, 2011).

Apesar de ser o estrogénio mais fraco, o estriol é um componente característico das formulações da THBC, sendo que as mais prescritas são as que possuem uma combinação de dois ou três estrogénios. Deste modo, existem as formulações bi-estrogénio (Biest) compostas por estradiol e estriol num rácio de 20:80 ou 10:90 e as tri-estrogénio (Triest) constituídas por estradiol, estrona e estriol num rácio de 10:10:80. Estas preparações podem ser administradas via oral, sublingual, transdérmica ou vaginal, sendo a dose recomendada para ambas as terapias 1.25 mg por dia (Cirigliano, 2007; Davis *et al.*, 2014).

Devido ao facto das proporções de estriol serem bastante mais elevadas do que as dos restantes estrogénios, para muitos dos defensores desta terapia isto torna estas formulações mais seguras. Contudo, não existem estudos clínicos que comprovem a segurança destas formulações nem que demonstrem a correlação entre os rácios expressos e a sintomatologia, uma vez que muitos médicos alegam que os rácios estabelecidos podem ser alterados de acordo com a sintomatologia do paciente (Cirigliano, 2007).

Uma vez que, o estradiol e o estriol originam diferentes mudanças conformacionais nos seus recetores, as funções fisiológicas resultantes desta associação não vão ser as mesmas das que ocorriam caso estes estrogénios fossem administrados isoladamente. Assim, a utilização de formulações Biest para o tratamento dos sintomas da menopausa pode ser benéfica, podendo haver funções fisiológicas do ER $\beta$  facilitadas pela administração de um promotor deste recetor, como o estriol (Schmidt *et al.*, 2006).

O estriol tem sido apontado como capaz de diminuir a atividade estrogénica, sendo por isso considerado mais seguro que os restantes estrogénios. Este pode apresentar também efeitos benéficos quando atua como agonista do ER $\beta$  ou devido à sua capacidade de inibir a ativação do ER $\alpha$  pelo estradiol (Files *et al.*, 2011; Schmidt *et al.*, 2006).

A THBC não possui umas diretrizes claras sobre qual o tipo de formulação e dosagem mais apropriadas para a sua utilização, assim como informações farmacocinéticas. Deste modo, esta terapia é considerada por muitos como uma opção que não deve ter sido em conta para o alívio dos sintomas da menopausa (Sood *et al.*, 2013).

Com o objetivo de quantificar o uso da terapia composta foi realizado um estudo nos Estados Unidos em 2 milhões e meio de mulheres com idades compreendidas entre os 40 e os 60 anos. A seleção destas mulheres teve em conta o facto de já terem experienciado pelo menos um dos sintomas da menopausa ou se utilizam terapia hormonal. Este estudo permitiu também avaliar o conhecimento destas mulheres sobre a THBC (Pinkerton e Santoro, 2015).

Este estudo revelou que a THBC se encontra em crescimento, uma vez que as mulheres quando começam a apresentar qualquer tipo de sintoma indicativo de que se encontra na menopausa recorrem a uma terapia composta em detrimento das terapias que têm a aprovação da FDA. Esta opção das mulheres deve-se ao facto dos mitos existentes, lançados pelos meios de comunicação, de que a THBC, por utilizar hormonas consideradas naturais, se torna mais segura que as restantes (Pinkerton e Santoro, 2015).

Contudo, este estudo demonstrou também que muitas das mulheres que optam pela THBC não sabem de que se trata de uma terapia composta enquanto que outras têm consciência de que é uma terapia cujas substâncias utilizadas não são aprovadas pela FDA (Pinkerton e Santoro, 2015).

Com a realização deste estudo foi possível concluir que muitas mulheres não são capazes de distinguir os produtos utilizados na THBC dos que fazem parte das formulações aprovadas pela FDA. Por isso, não se encontram devidamente conscientes das preocupações em torno da THBC no que respeita à sua qualidade e segurança, assim como da falta de evidências médicas. Assim, quando as mulheres recorrem ao seu médico na procura do aconselhamento da terapia mais adequada, estes desempenham um papel preponderante no esclarecimento dos mitos existentes, demonstrando as evidências existentes sobre a THBC e aquelas que são aprovadas pela FDA (Pinkerton e Santoro, 2015).

### III.1. Teste da Saliva

O teste da saliva é utilizado com bastante frequência para determinar a quantidade de hormonas necessárias a incluir nas formulações manipuladas, de modo a personalizar as dosagens e combinações destas, de acordo com as hormonas que se encontram deficientes e a necessitar de suplementação. Assim, os apoiantes desta técnica acreditavam que era mais preciso medir as hormonas ligadas às proteínas na saliva do que no soro, uma vez que, a saliva é similar ao sangue ultrafiltrado e, por isso, as concentrações de hormonas na saliva devem representar a biodisponibilidade das hormonas encontradas no soro (Cirigliano, 2007; Davis *et al.*, 2014).

No entanto, segundo Boothby *et al.* (2004), os testes da saliva apresentam-se como um método duvidoso devido à pouca reprodutibilidade que exibem e, também à falta de estabilidade das amostras no armazenamento e manuseamento estando estas sujeitas a muita variabilidade, bem como à falta de evidência. Os níveis hormonais na saliva podem variar de acordo com a dieta, hora do dia, hormona a ser testada e níveis de secreção. Por isso, quando os níveis hormonais necessitam de ser testados é apropriado monitorizar as concentrações de soro no sangue total na procura de compostos de extração hepática diminuída como, por exemplo, hormonas esteroides.

Os métodos do teste da saliva não possuem diretivas clínicas específicas sobre como tratar os resultados dos ensaios obtidos para as dosagens. Este teste baseia-se em determinar as hormonas que se encontram em concentrações diminuídas, determinando assim quais as hormonas a introduzir na terapêutica. No entanto, não é possível calcular as doses individuais (McBane *et al.*, 2014).

Relativamente à utilização deste método para a determinação das dosagens ou monitorização dos níveis hormonais, a FDA assume também a sua posição, afirmando que não existem evidências que demonstrem tal facto (Files *et al.*, 2011).

Contudo, o teste da saliva continua a ser indicado por aqueles que apoiam a THBC como a melhor opção para determinar os níveis hormonais de modo a encontrar a dose mínima eficaz para cada paciente (Cirigliano, 2007). Para muitos, a monitorização dos

sintomas do paciente surge como uma opção mais adequada para o ajuste das dosagens (McBane *et al.*, 2014).

A fundamentação científica sobre as proporções utilizadas para produzir formulações biest e triest baseadas nos níveis de soro é escassa, não havendo meios que possam garantir que estes níveis são mantidos (Cirigliano, 2007).

#### **IV. Hormonas Bioidênticas aprovadas pela Food and Drugs Administration**

De acordo com a Food and Drugs Administration (FDA) apenas o uso de algumas das hormonas existentes se encontra aprovado para o tratamento dos sintomas da menopausa sendo que, para esta aprovação é necessário que estas sejam submetidas a diversos testes cuja finalidade se centra na avaliação da segurança, eficácia e qualidade das substâncias (Iftikhar *et al.*, 2011). Após a sua comercialização, a FDA continua a sua avaliação, registando todos os acontecimentos de efeitos adversos ocorridos após o uso das hormonas comercializadas, podendo a aprovação destas ser revogada por questões de segurança (Sood *et al.*, 2011).

Deste modo, quanto aos estrogénios é permitido o uso de estrogénios equinos conjugados, estrogénios sintéticos conjugados, estrogénios esterificados, estropipato e estradiol. Relativamente aos progestagénios, as formulações contendo acetato de medroxiprogesterona, noretindrona, levonorgestrel e progesterona são as aceites (Iftikhar *et al.*, 2011).

Assim, quanto às formulações bioidênticas de estrogénios isolados apenas as que contêm estradiol são aprovadas pela FDA, sendo que este pode aparecer nas formulações em diversas formas como, estradiol micronizado, estradiol hemihidratado, acetato de estradiol e valerato de estradiol. Estes dois últimos constituem pró-fármacos que rapidamente se hidrolisam em estradiol. Também é comum aparecer estropipato neste tipo de formulações, ou seja, uma combinação de estrona e piperazina, tendo a piperazina um efeito estabilizador (Cirigliano, 2007).

Em Dezembro de 1998, a progesterona micronizada em óleo de amendoim conquistou a aprovação por parte da FDA. Quando os doentes apresentam alergia ao amendoim, pode ser necessário recorrer a formulações que não sejam aprovadas pela FDA, uma vez que, a progesterona micronizada apenas se encontra aprovada numa suspensão em óleo de amendoim (Files *et al.*, 2011).

A testosterona, para diminuir a libido em mulheres na pós-menopausa, não é aprovada pela FDA exceto quando utilizada sob a forma oral ou intramuscular (Cirigliano, 2007).

Contudo, o mesmo não se verifica com as formulações Biest e Triest referentes à THBC, uma vez que se destinam a um doente em particular, não sendo então possível avaliá-las quanto à sua segurança, eficácia e qualidade (Davis *et al.*, 2014). Além disso, possuem na sua constituição estriol que, devido à sua eficácia e segurança desconhecida não é aprovado pela FDA, assim como qualquer formulação em que este esteja presente. Deste modo, têm sido diversas as preocupações da FDA sobre estas formulações, uma vez que existe a possibilidade de despoletarem efeitos adversos graves, de ocorrer erros na dosagem podendo esta ser excessiva ou insuficiente e, também de alguns produtos sofrerem adulteração (Iftikhar *et al.*, 2011; McBane *et al.*, 2014).

Para a produção de progesterona é necessária uma conversão química a partir da diosgenina. Esta hormona é precursora dos estrogénios e também dos androgénios que são utilizados para formular os produtos finais da THBC. Este procedimento é bastante idêntico ao utilizado para obter as formulações comercializadas que, possuem o aval da FDA pois foram submetidas a testes de eficácia e segurança. Sendo assim estas são conhecidas ao contrário do que se verifica com as anteriores (Files *et al.*, 2011).

Muitas das formulações existentes, possuem vários constituintes sendo que, por vezes, alguns podem ser aprovados pela FDA enquanto outros não. Quando isso acontece, a formulação não é aprovada pois apresenta na sua constituição hormonas que não possuem testes suficientes para que possam ser consideradas seguras (Davis *et al.*, 2014).

Apesar das formulações compostas não serem reguladas pela FDA, esta organização tem os poderes necessários para as retirar do mercado quando sejam consideradas perigosas para a realização de variados testes (Davis *et al.*, 2014).

## V. Terapia Hormonal de Substituição vs Terapia Hormonal Bioidêntica

Na THS recorre-se à administração de baixas doses de um ou mais estrogénios que podem estar isolados ou em conjugação com progestagénios. A escolha entre uma destas terapias depende se houver ou não uma indução da menopausa cirurgicamente. Deste modo, é aconselhável o uso de uma terapia apenas com estrogénios em mulheres que sofreram uma histerectomia. Em mulheres cujo útero não sofreu qualquer alteração é recomendada uma terapia de associação de um estrogénio com um progestagénio, de modo a prevenir o aparecimento de cancro do endométrio, uma vez que os estrogénios possuem efeitos proliferativos no endométrio (Bosarge e Freeman, 2009).

Tal como a maior parte das terapêuticas, a TSH apresenta riscos e benefícios associados e, com o objetivo de os definir, o Women's Health Initiative (WHI) realizou um estudo nos Estados Unidos, em mulheres na pós-menopausa, com útero intacto, em idades compreendidas entre os 50 e 79 anos. Para a realização deste estudo, as participantes receberam estrogénios conjugados com progestagénio ou o placebo, de modo a ser possível comparar os resultados obtidos para os dois grupos. Com este estudo, foi então possível verificar que os riscos subjacentes a esta terapêutica de associação de estrogénios com progestagénios superam os benefícios, uma vez que aumenta o risco de doença coronária cardíaca, de acidente vascular cerebral (AVC), de tromboembolismo venoso e de aparecimento de cancro da mama e do endométrio (Rossouw *et al.*, 2002).

Num estudo paralelo, o WHI avaliou os riscos e benefícios da terapia apenas com estrogénios, também em mulheres entre os 50 e os 79 mas que sofreram histerectomia. Os resultados obtidos foram mais favoráveis, mas ainda assim os riscos que se encontram associados são elevados (Anderson *et al.*, 2004).

Uma das maiores preocupações subjacentes a estas terapias é o risco de despoletar doenças cardiovasculares, sendo que o aparecimento de doença coronária cardíaca é menor na terapia de estrogénios isolados mas, em contrapartida, o risco de ocorrência de AVC é mais elevado. O efeito das hormonas na doença coronária cardíaca pode ser influenciado pelos anos desde a menopausa e também pela presença de sintomas vasomotores, verificando-se um maior risco em mulheres na casa dos 70 ou aquelas cuja menopausa apareceu há mais de 20 anos. Isto acontece porque a idade da mulher

encontra-se diretamente correlacionada com os anos desde o início da menopausa. Deste modo, as mulheres que iniciam uma TSH mais perto da menopausa apresentam um menor risco para doença coronária cardíaca, sendo que o risco de AVC se mantém elevado independentemente da idade em que se inicia a TSH (Anderson *et al.*, 2004; Rossouw *et al.*, 2002; Rossouw *et al.*, 2007).

O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso e AVC é mais elevado quando a administração é feita por via oral, verificando-se um menor risco aquando da administração transdérmica. Se a TSH for iniciada antes dos 60 anos, o risco de AVC é raro (Villiers *et al.*, 2016).

Relativamente ao aparecimento do cancro da mama, pode dever-se aos elevados níveis de estrogénios, sendo o estriol responsável pela estimulação do crescimento das células cancerígenas. Por isso, o tecido mamário das mulheres que têm cancro apresenta níveis bastante mais elevados de estradiol, estrona e estriol que o das mulheres sem qualquer indício de patologia (Fugh-Berman e Bythrow, 2007). Aquando do início da TSH é importante que seja avaliado o histórico médico da mulher assim como o seu histórico familiar para risco de cancro da mama. É recomendada uma avaliação da mama quando iniciada a terapia, através da realização de uma mamografia, devendo ser feitos exames regulares durante a utilização do tratamento (Committee for Medicinal Products for Human Use, 2005).

Recentemente, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) esclareceu a relação existente entre a utilização da TSH e o aparecimento do cancro nos ovários. A informação previamente publicada afirmava que a TSH quando utilizada num longo período de tempo, entre 5 a 10 anos, apresentava um leve risco de aparecimento de cancro nos ovários. Contudo, aquando deste esclarecimento verificou-se que o risco de aparecimento deste cancro também se encontra aumentado em terapias de curto prazo (Taylor, 2016).

A análise de cinquenta e dois estudos epidemiológicos permitiu o reforço desta avaliação de risco. Em cada estudo foram observados os efeitos da TSH em mulheres com idades compreendidas entre os 50 e os 54 anos. Nestes estudos verificou-se que em

cada duas mil mulheres três foram diagnosticadas com cancro nos ovários, enquanto que em duas mil mulheres não sujeitas a esta terapia este aparecimento diminui para dois (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, 2015).

No que respeita ao cancro do endométrio, é sabido que os progestagénios têm a capacidade de inibir o crescimento de tumores no endométrio por isso, o risco da ocorrência desta patologia diminui quando se recorre à terapia de associação (Schmidt *et al.*, 2006). Deste modo a EMA recomenda que todas as mulheres realizem biopsias endometriais durante a terapia hormonal para avaliar a evolução de hiperplasia endometrial (Stute *et al.*, 2016). Estas biopsias devem ser realizadas num determinado período do tratamento quando este é sequencial enquanto que quando é contínuo a biopsia pode ser efetuada em qualquer altura do tratamento (Committee for Medicinal Products for Human Use, 2005).

Quando surge um novo produto médico cuja substância ativa é um estrogénio e este apresenta uma biodisponibilidade maior do que os já existentes é necessária uma recolha dos efeitos deste no endométrio. Se o novo produto tiver como substância ativa a progesterona, quer isolada como em associação com um estrogénio, a necessidade de avaliar os dados endometriais depende da exposição dos estrogénios (Committee for Medicinal Products for Human Use, 2005).

A TSH, quer em associação ou apenas estrogénios, melhora a densidade óssea e evita a perda de massa óssea, em mulheres saudáveis, levando a que haja uma redução do risco de fraturas. Contudo, a associação de estrogénios com progestagénios, apesar de reduzir o risco de fraturas da anca, não deve ser utilizada na prevenção ou tratamento de osteoporose em mulheres que não possuem sintomas vasomotores, sendo a terapia de estrogénios isolados mais aconselhada. Deste modo, esta terapia é considerada uma terapia de segunda linha, quando iniciada antes dos 60 anos para a prevenção de fraturas, sendo que deve ser utilizada a menor dose efetiva (Anderson *et al.*, 2004; Cauley *et al.*, 2003; Villieres *et al.*, 2016).

Além destes benefícios, a TSH tem-se mostrado igualmente eficaz no alívio dos sintomas vasomotores e dos sintomas vaginais, mais precisamente, na atrofia vaginal,

exibindo também bons resultados no trato urinário a nível da bexiga hiperativa e diminuindo o risco de infeções urinárias (Cirigliano, 2007; McBane *et al.*, 2014).

Devido aos resultados obtidos, a TSH passou a ser apenas recomendada para o alívio dos sintomas da menopausa, não sendo assim prescrita para a prevenção de doenças crónicas. Esta não se encontra recomendada para mulheres que apresentem um elevado risco de tromboembolismo venoso, nas que sofram de doença cardiovascular e as que possuem ou já tenham tido cancro da mama. Encontra-se contraindicada em mulheres que possuam doença hepática, hiperplasia endometrial não tratada e em casos de sangramento genital. Apesar de possuir diretrizes claras, pode ser utilizada como último recurso para a prevenção de osteoporose quando as outras alternativas se mostram ineficazes. A TSH quando utilizada deve ser na mínima dose eficaz e no menor período de tempo possível (Cirigliano, 2007; Bosarge e Freeman, 2009; Guidozi *et al.*, 2014).

Assim, aquando da divulgação dos resultados destes estudos, muitas mulheres ficaram alarmadas, tendo a maior parte suspenso a TSH e recorrendo a uma terapia alternativa. Com isto, a THB ganha protagonismo, começando a ser utilizada por muitas mulheres (Iftikhar *et al.*, 2011). Muito deste protagonismo surgiu devido à divulgação por parte de celebridades, promoção pelas farmácias que produzem os manipulados contendo HB e também pelo facto de ser considerada mais natural que a TSH. Esta suposição que a THB é mais natural que a TSH leva a que seja vista como uma terapia irrepreensível e, por isso, o seu uso apenas apresenta benefícios para as mulheres (Fishman *et al.*, 2015; Whelan *et al.*, 2013).

Deste modo, a THB é considerada como sendo mais eficaz e segura que a THS (Siyam e Yuksel, 2013).

Um dos estrogénios mais utilizados na THCB, apesar da sua não aprovação pela FDA, é o estriol. Este tem-se mostrado eficaz no alívio dos sintomas menopausais, nomeadamente, afrontamentos e suores noturnos. (Schmidt *et al.*, 2006). Além disso, estudos recentes sugerem que os estrogénios promotores do ER $\beta$  podem ter um papel de destaque no combate ao cancro, funcionando o ER $\beta$  como supressor de tumores. Por isso,

o estriol encontra-se associado à diminuição do risco de cancro da mama (Files *et al.*, 2011).

No entanto, os efeitos do estriol no risco de aparecimento de cancro da mama são controversos e, apesar de ser o estrogénio mais fraco, apresenta alguns riscos. Deste modo, quando administrado com maior frequência para atingir quantidades mais adequadas na circulação, a sua ligação aos recetores pode resultar numa estimulação do tecido mamário e também uterino, podendo ocorrer um crescimento das células cancerígenas. Isto despoleta o aparecimento de cancro da mama e hiperplasia endometrial, contrariando qualquer efeito benéfico que possa ocorrer (Bosarge e Freeman, 2009; Chervenak, 2009; Sood *et al.*, 2011).

Não é apenas o estriol que pode levar ao aparecimento de cancro da mama, uma vez que concentrações aumentadas de todas as hormonas sexuais como, estradiol, testosterona e DHEA aumentam significativamente o risco de cancro da mama (Bosarge e Freeman, 2009).

Relativamente à prevenção da perda de massa óssea, de acordo com observações científicas, tanto os estrogénios como a testosterona parecem apresentar benefícios nesta matéria. Quanto à progesterona exhibe um papel importante na reconstrução dos ossos. Contudo, tudo isto resulta de uma extrapolação de resultados de diversos estudos que mostram que os estrogénios têm um efeito benéfico na prevenção da perda de massa óssea na menopausa (Files *et al.*, 2011).

A THB é muitas vezes também prescrita como terapia anti-envelhecimento e, quando utilizada para este fim verificam-se resultados impressionantes. No entanto, é complicado conciliar a biomedicina convencional com as tecnologias hormonais e o corpo da mulher com as suas respostas biológicas (Fishman *et al.*, 2015)

Quando comparada com a progesterona convencional, apesar de ambas exercerem efeito protetor a nível do endométrio, a progesterona micronizada apresenta um efeito positivo no humor e no sono, podendo também ter um efeito diurético. As principais diferenças assentam no efeito sobre os lípidos, no balanço eletrolítico e na sensibilidade

mamária (Sood *et al.*, 2011). A progesterona tem-se mostrado igualmente eficaz ao nível do sistema nervoso central. No entanto, apesar de quando conjugada com estrogénios não ser associada ao aumento do risco de aparecimento do cancro da mama não existem estudos que garantam a sua segurança a este nível (Iftikhar *et al.*, 2011).

Vários estudos realizados demonstraram que a progesterona quando administrada topicamente origina uma diminuição nos marcadores proliferativos do epitélio da mama através da diminuição nas divisões mitóticas e no índice de marcação do antigénio nuclear das células em proliferação. Deste modo, é possível dizer-se que a progesterona tópica é capaz de prevenir hiperplasia epitelial da mama (Ruiz *et al.*, 2011).

As diretrizes internacionais existentes para a terapia hormonal recomendam que seja utilizada progesterona combinada com estrogénios na terapia de mulheres na menopausa com o útero intacto de modo a proteger o endométrio da ação dos estrogénios. A progesterona micronizada pode ser utilizada para este efeito. Contudo, é importante ter a noção de qual a dose mínima eficaz para cada uma das vias de administração, ou seja, oral, vaginal e transdérmica, para que a progesterona micronizada tenha um efeito benéfico na proteção do endométrio. Com este intuito vários especialistas endocrinologistas ginecológicos internacionais reuniram-se de modo a fornecer declarações cientificamente comprovadas relativamente ao tratamento com progesterona em mulheres na menopausa. Para isto basearam-se numa pesquisa literária, analisando os seus resultados (Stute *et al.*, 2016).

Deste modo, foi possível concluir que a progesterona micronizada quando administrada oralmente, para ser eficaz na proteção do endométrio, necessita de uma aplicação sequencial de 200mg por dia durante 12 a 14 dias ou meses, até cinco anos. No caso da administração vaginal deve aplicada durante 10 dias ou meses numa quantidade de 45mg por dia. No que respeita à aplicação transdérmica não se encontra recomendada para mulheres que façam terapia hormonal com estrogénios, uma vez que não previne o aparecimento de cancro do endométrio (Stute *et al.*, 2016).

A progesterona micronizada está disponível internacionalmente em diversas doses e vias de administração, sendo a sua aprovação pelas agências reguladoras diferente

consoante o país. Na Europa, encontra-se disponível em cápsulas de 100mg ou 200mg que podem ser administradas via oral ou vaginal e também sob a forma gel vaginal (Stute *et al.*, 2016).

Uma das grandes vantagens da THBC comparativamente à TSH é a utilização frequente de androgénios que resulta num alívio eficaz dos sintomas sexuais. Assim, a terapia com testosterona apresenta grandes benefícios na função sexual feminina na menopausa, tendo a capacidade de combater a disfunção sexual, uma vez que exerce efeitos ao nível da excitação, desejo e satisfação sexual. Quando administrada por qualquer via, exceto a oral, os efeitos adversos são escassos, bem tolerados e de carácter reversível. No entanto, a introdução de androgénios na terapia pode levar ao desenvolvimento de doença cardiovascular e cancro da mama (Iftikhar *et al.*, 2011).

Entre Janeiro de 2003 e Abril de 2010, foi realizado um estudo com o objetivo de determinar a efetividade e segurança da THBC, e também qual das formulações compostas existentes apresenta uma maior efetividade. Este estudo realizou-se em mulheres com idades compreendidas entre os 18 e os 89, com a administração de diferentes doses e formas farmacêuticas de estrogénios conjugados, progesterona isolada e a conjugação de estrogénios e progesterona. Todas estas formulações se verificaram eficazes na diminuição da irritabilidade, ansiedade e suores noturnos. Quanto aos afrontamentos apenas não se verificam melhorias com a associação de progesterona e estrogénios. Os sintomas vasomotores diminuem mas não significativamente quando se usa a terapia com estrogénios conjugados. Contudo, de acordo com os resultados obtidos estes revelam-se mais favoráveis quando se usa a terapia com progesterona isolada. Neste estudo as mulheres que iniciaram a THBC foram seguidas devido à possibilidade do aparecimento de cancro da mama e de ocorrência de enfarte de miocárdio tendo-se verificado que em nenhuma delas se desenvolveu qualquer uma destas patologias (Ruiz *et al.*, 2011).

Em 2015, um estudo realizado em mulheres na menopausa que sofriam de afrontamentos severos, tinha como objetivo verificar a eficácia da THB no alívio deste sintoma. Para isso, comparou-se o efeito exibido em mulheres sujeitas à administração da THB em diversas formas farmacêuticas com o efeito do grupo placebo ou

estrogénios equinos conjugados. Neste estudo utilizou-se o 17 $\beta$ -estradiol como referência da THB. Com os resultados obtidos foi possível concluir que a THB se revelou mais eficaz no alívio dos afrontamentos. No entanto, são diversos os efeitos adversos subjacentes a este alívio como, dores de cabeça, sangramento vaginal, reações da pele e também mastalgia. Verificou-se ainda que quanto mais elevadas as doses administradas maior é o alívio deste sintomas mas, conseqüentemente mais elevado é o risco de despoletar efeitos adversos (Gaudard *et al.*, 2016).

Todas as mulheres que necessitam de terapia hormonal procuram uma que seja segura e que, ao mesmo tempo alivie os seus sintomas com os menores efeitos adversos possíveis. Para muitos, a THBC parece corresponder a todos estes requisitos, pois é vista como uma terapia mais efetiva, melhor tolerada e com menos riscos associados. Contudo, são necessários mais estudos de modo a definir melhor a segurança e eficácia desta terapia, uma vez que são bastante escassos os estudos controlados que avaliam a farmacocinética e os efeitos da THBC (Chervenak *et al.*, 2009; Iftikhar *et al.*, 2011; Ruiz *et al.*, 2011).

É importante salientar que a THBC não apresenta testes adequados sobre a sua eficácia, segurança e qualidade, não existindo assim qualquer informação cientificamente comprovada sobre os riscos e benefícios desta terapia assim como das suas contra-indicações. Deste modo, a THBC deve ser assumida como tendo os mesmos riscos da TSH ou riscos adicionais devido aos processos de manipulação (Fuhg-Berman e Bythrow, 2007; Pinkerton, 2014).

Em 2013, com o objetivo de determinar a prevalência atual para o uso de THS e THB, foi realizado um estudo em mulheres entre os 50 e os 69 anos, residentes na Austrália. Com os resultados obtidos foi possível verificar que 15% das mulheres austríacas recorre à TSH. Contudo, a sua utilização estabilizou durante a última década, uma vez que os resultados são bastante similares aos obtidos num estudo realizado entre 2001 e 2005. Concluiu-se também que grande parte das mulheres que utilizam a THS o fazem durante um período de tempo superior a cinco anos, o que indica uma exposição prolongada aos riscos que esta terapia trás para a saúde. Quanto aos resultados obtidos para a utilização de THB revelaram que esta terapia não é tão utilizada como a THS.

Assim, atualmente apenas 2% das mulheres austríacas recorrem a esta terapia para o alívio dos sintomas da menopausa, enquanto que 6% nunca experimentou esta terapia inovadora (Velentzis *et al.*, 2016).

## **VI. Sistema Terapêuticos para a Administração de Hormonas Bioidênticas**

Para que seja obtida a ação terapêutica pretendida é necessário considerar diversos aspectos, sendo a escolha da forma farmacêutica e da via de administração preponderantes (Prista *et al.*, 2003).

Primeiramente é necessário definir forma farmacêutica que, de acordo o Decreto-Lei 176/2006 se define como o “(...) estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado.”

A eficácia exibida pelas substâncias ativas encontra-se dependente da rapidez com que estas atingem o local de ação e do tempo em que a sua concentração se mantém constante neste local (Prista *et al.*, 2003).

Deste modo, a resposta farmacológica está inteiramente relacionada com a dosagem do fármaco e com a sua velocidade de libertação (Prista *et al.*, 2003).

A atividade de um fármaco pode ser descrita através da sigla ADME o que significa Absorção, Distribuição, Eliminação e Excreção. Assim, a fase biofarmacêutica compreende as etapas que acontecem desde a libertação do fármaco até à sua absorção e, com o término desta inicia-se a fase farmacocinética. É nesta fase que se dá a absorção propriamente dita da substância ativa no organismo, ou seja, a substância ativa atinge a corrente sanguínea. Por sua vez, a distribuição depende do sangue e da linfa, diz respeito à distribuição do fármaco pelos vários tecidos e órgãos. O metabolismo e a eliminação têm como objetivo o desaparecimento do fármaco que, voltando à corrente sanguínea, é maioritariamente excretado pela urina (Prista *et al.*, 2003).

Uma vez que estas hormonas podem ser administradas por diversas vias é necessário que, aquando da sua preparação seja considerada a via pela qual vai ser administrada e também qual o efeito pretendido (Prista *et al.*, 2003).

Os estrogénios possuem uma farmacodinâmica e uma farmacocinética que difere e depende do tipo de estrogénio. O estradiol, estriol e progesterona apresentam desafios farmacocinéticos devido à sua hidrofobicidade e metabolismo (Chervenak, 2009; Schmidt *et al.*, 2006).

A progesterona micronizada apresenta um perfil metabólico superior ao da progesterona convencional, sendo por isso associada a efeitos mais benéficos para a mulher (Santoro *et al.*, 2016).

#### V.1. Administração Oral

Apesar de poderem ser administradas oralmente, estas hormonas apresentam uma baixa biodisponibilidade oral, devido ao rápido metabolismo hepático e também pela sua natureza hidrofóbica. Por isso, mesmo se a absorção a partir do trato gastrointestinal for eficiente, a biodisponibilidade das hormonas após administração oral é geralmente baixa e altamente variável (Schmidt *et al.*, 2006).

Tanto o estriol como o estradiol podem ser bem absorvidos quando administrados por via oral. No entanto, quando estes estrogénios são absorvidos a partir do trato gastrointestinal estão sujeitos ao efeito de primeira passagem (Schmidt *et al.*, 2006).

O efeito de primeira passagem pelo fígado pode conduzir a alterações nos efeitos terapêuticos, sendo também responsável por uma maior variabilidade dos níveis séricos de estrogénios. (Goodman, 2012)

Devido a este efeito de primeira passagem, há uma redução da oxidação lipídica que leva a uma acumulação de gordura. Simultaneamente, a hormona de crescimento e a sua proteína de ligação encontram-se aumentadas, levando à diminuição do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e também da massa magra, aumentando a massa gorda e da leptina. Este aumento de leptina resulta numa maior acumulação abdominal de gordura (Goodman, 2012).

Os estrogénios quando administrados por via oral apresentam uma baixa biodisponibilidade compreendida entre 2 e 10% (Goodman, 2012). Estes podem melhorar favoravelmente o HDL mas têm sido implicados na elevação dos níveis de marcadores para doenças cardiovasculares como, por exemplo, a proteína C-reativa (Carrol, 2010).

Deste modo, a administração de estrogénios por esta via apresenta desvantagens como, a necessidade de doses mais elevadas para obter um efeito eficaz quando comparado com outros sistemas terapêuticos e a necessidade de uma administração diária. Além disto leva a uma alteração das proteínas hepáticas e ao aumento dos níveis de triglicéridos. Pode também levar ao aumento da libertação de proteínas inflamatórias e de efeitos coagulantes (Goodman, 2012).

Relativamente ao estriol, quando administrado origina os seus metabolitos que, atingem níveis bastante mais elevados na circulação que o estriol sendo que apenas 1 a 2% deste alcança a circulação na sua forma não conjugada. Devido à reciclagem entero hepática, o estriol tem a capacidade de manter os seus níveis elevados horas após administração oral (Schmidt *et al.*, 2006).

A progesterona quando administrada oralmente é rapidamente metabolizada no trato gastrointestinal e no fígado, produzindo até trinta metabolitos. O facto de ser sujeita a processos de micronização e encapsulação faz com que haja uma melhoria da biodisponibilidade desta suspensão de progesterona. A sua dose diária recomendada encontra-se compreendida entre 200 e 300mg (Binkowska e Woron, 2015).

Por sua vez, a DHEA quando administrada por via oral apresenta alguns riscos como acne, diminuição dos níveis de HDL, hirsutismo e mastalgia (Sood *et al.*, 2011).

### V.1.1. Comprimidos

Os comprimidos segundo a Farmacopeia Portuguesa 9 (2008) “ (...) são preparações sólidas contendo uma dose de uma ou de várias substâncias ativas. São geralmente obtidos aglomerando por compressão um volume constante de partículas.”

Esta forma farmacêutica apresenta algumas vantagens tais como, a rapidez na sua preparação, a precisão obtida nas dosagens, o tempo de conservação ser bastante elevado e também ser de toma facilitada (Prista *et al.*, 2003).

Estrace e Fentrace são dois fármacos disponíveis no mercado em várias dosagens tendo como substância ativa o  $17\beta$ -estradiol. A posologia recomendada é um comprimido uma vez ao dia (Files *et al.*, 2011).

### V.1.2. Cápsulas

As cápsulas de acordo com a Farmacopeia Portuguesa 9 (2008), “ (...) são preparações sólidas constituídas por um invólucro duro ou mole, de forma e capacidade variáveis, contendo uma dose de substância ativa.”

A formulação Prometrium, disponível no mercado, em forma de cápsula com dosagem de 100 ou 200mg, apresenta como substância ativa a progesterona micronizada. Esta apresenta uma elevada biodisponibilidade e diminuído risco de cancro da mama. Contudo, é necessária a realização de estudos relativos à sua segurança aquando do uso prolongado (Files *et al.*, 2011).

As dificuldades em combinar eficazmente o estradiol com a progesterona numa única cápsula devem-se maioritariamente ao facto da difícil absorção oral da progesterona. No entanto, a absorção desta é influenciada pelo tamanho das suas partículas e também pelo veículo utilizado na formulação (Mirkin *et al.*, 2015).

Assim, surgem as cápsulas TX-001HR que são compostas por uma combinação de  $17\beta$ -estradiol com progesterona. Quando aprovadas pela FDA e EMA tornar-se-ão o primeiro sistema terapêutico que conjuga estes dois componentes numa só dosagem (Mirkin *et al.*, 2015).

## V.2. Adesivos Transdérmicos

Segundo a Farmacopeia Portuguesa 9 (2008) “ (...) adesivos transdérmicos são preparações farmacêuticas maleáveis, com dimensões variadas, que servem de suporte a uma ou mais substâncias ativas. Quando aplicados na pele não lesada, destinam-se a libertar e difundir uma ou mais substâncias ativas para a circulação geral após passagem da barreira cutânea.”

De acordo com a Farmacopeia Portuguesa 9 (2008) estes são constituídos por um suporte externo que contém uma preparação onde se encontra a substância ativa ou substâncias, podendo esta ser constituída por uma matriz sólida ou semi-sólidas, com um número de camadas variável. Quanto ao suporte externo é impermeável às substâncias ativas.

Devido à camada de queratina que constitui o estrato córneo a pele possui uma barreira para o exterior do corpo. Para que seja possível aos medicamentos penetrarem esta barreira necessitam de atravessar as células do epitélio ou mesmo através das glândulas sebáceas e sudoríparas (Prista *et al.*, 2006).

Este tipo de sistema terapêutico é aplicado diretamente na pele. Por isso, apresenta como desvantagem o facto de ser visível, uma vez que quando colocado permanece na pele pelo menos durante uma semana. Outro inconveniente é poder despoletar reações alérgicas em mulheres com uma pele mais sensível (Carroll, 2010).

Este tipo de sistema terapêutico apresenta vantagens relativamente à administração oral. Deste modo, a combinação de estrogénios com progesterona em vez de progestagénios sintéticos pode levar à diminuição do risco de coagulação do sangue. Por sua vez, a combinação de estradiol com estriol pode exercer efeitos benéficos a nível cardiovascular (Schmidt *et al.*, 2006).

Outra vantagem deve-se ao facto de tal como as formulações tópicas, as formulações transdérmicas, permitem uma aplicação sem que haja efeito de primeira passagem e podem diminuir a estimulação da produção hepática de proteínas de coagulação (Schmidt *et al.*, 2006). Deste modo, apresentam um menor risco de tromboembolismo venoso e AVC (Santoro *et al.*, 2016).

Os adesivos transdérmicos de estradiol têm a capacidade de libertar esta substância de modo constante, sendo por isso o sistema mais aproximado da produção contínua de estradiol. Quando utilizados corretamente, levam a que não haja diminuições críticas dos níveis de estradiol o que resulta num alívio total dos sintomas da menopausa (Santoro *et al.*, 2016).

Por não converterem o estradiol nos seus metabolitos inativos e estrona, conseguem manter os níveis séricos durante um maior período de tempo, sendo a variação da biodisponibilidade baixa (Schmidt *et al.*, 2006). Os sistemas terapêuticos contendo estrogénios são a terapia mais apropriada para pacientes que apresentem hipertensão, hipertrigliceridemia e colelitíase (Carroll, 2010).

São diversos os adesivos transdérmicos que se encontram disponíveis comercialmente em diversas doses, tendo como substância ativa o  $17\beta$ -Estradiol. Quanto aos adesivos Climara e Menostar estes devem ser aplicados uma vez por semana enquanto que os adesivos Alora, Estraderm, Vivelle e Vivelle-Dot têm como posologia recomendada a aplicação duas vezes por semana (Files *et al.*, 2011).

Com o objetivo de avaliar os efeitos a longo prazo das preparações transdérmicas da THBC ao nível dos biomarcadores cardiovasculares e dos efeitos imunes, inflamatórios e hemostáticos foi realizado um estudo em trezentas mulheres com idades compreendidas entre os 30 e os 70 anos. Estas, para que pudessem ser incluídas no estudo, tinham de se encontrar na menopausa, devendo a última menstruação ter ocorrido pelo menos há 12 meses (Stephenson *et al.*, 2013).

No que respeita aos biomarcadores cardiovasculares o efeito da THBC transdérmica, ao contrário da TSH, mostrou-se favorável para proteína C-reativa, triglicédeos e IGF-1. Relativamente à anti-trombina II foi o único biomarcador que teve um resultado desfavorável para ambas as terapias (Stephenson *et al.*, 2013).

Assim, com este estudo foi possível concluir que a terapia composta, quando administrada por via transdérmica, apresenta notados benefícios a nível dos fatores

hemostáticos, inflamatórios e imunes, dos marcadores cardiovasculares e das medidas de qualidade de vida (Stephenson et al., 2013).

Concluiu-se ainda que a terapia transdérmica deve ser considerada como uma terapia segura e eficaz para o alívio dos sintomas da menopausa devido ao facto de possuir intervalos de referência fisiológicos para mulheres na menopausa. Esta tem também a capacidade de proteger as mulheres da desregulação associada à idade (Stephenson et al., 2013).

#### V.2.1. Cremes

Como refere a Farmacopeia Portuguesa 9 (2008), “(...) cremes são preparações multifásicas constituídas por uma fase lipófila e por uma fase aquosa.”

Os cremes transdérmicos de progesterona são bastante comuns, no entanto as doses normalmente utilizadas não são suficientes para que a hormona entre no corpo para alcançar o efeito biológico desejado (Cirigliano, 2007). A sua absorção pode ser variável e imprevisível (Sood *et al.*, 2011).

A progesterona quando aplicada por via transdérmica não consegue atingir os níveis adequados para exercer o devido efeito de proteção do endométrio da ação dos estrogénios. Por isso, é que esta via de administração não se encontra aconselhada para a proteção do endométrio em mulheres com útero intacto (Bosarge e Freeman, 2009; Stute *et al.*, 2016).

Quando utilizada na TSH, a progesterona despoletava diversos efeitos adversos como, ganho de peso, aparecimento de inchaços e alterações a nível metabólico. Por sua vez, a progesterona bioidêntica em creme é bastante melhor tolerada. Contudo, apresenta alguns efeitos adversos sendo os principais dores de cabeça e sangramento (Whelan *et al.*, 2013).

Muitos consideram este tipo de sistema terapêutico eficaz no alívio dos sintomas da menopausa, na prevenção de osteoporose, na redução de mudanças de humor e na

melhoria do perfil lipídico. Quanto aos sintomas vasomotores, tem-se mostrado igualmente eficaz. Contudo, estudos revelam que não influencia as características humorais nem a libido e também que não deve ser utilizado para a proteção do endométrio quando durante a terapia com estrogénios (Cirigliano, 2007; Siyam e Yuksel, 2013).

#### V.2.2. Geles

Estas formulações de estradiol à base de álcool, quando aplicadas na pele, o álcool evapora rapidamente, acumulando-se o estradiol que atravessa a pele e atinge a corrente sanguínea. Existem três tipos de geles, para o alívio dos sintomas da menopausa, que devem ser administrados uma vez por dia no braço ou ombro (Carroll, 2010).

Assim, existe o gel de estradiol constituído por 0,06% de  $17\beta$ -estradiol num veículo alcoólico e o gel de estradiol composto por 0,06% de  $17\beta$ -estradiol num veículo hidroalcoólico. A dose recomendada deste último é de 1,25g diariamente, sendo esta aprovada pela FDA. Relativamente ao gel de estradiol 0,1%, também composto por  $17\beta$ -estradiol, devendo ser administrado em dose única (Carroll, 2010).

Comercialmente encontram-se disponíveis o Divigel, Elestrin e o EstroGel que devem ser aplicados uma vez por dia, tendo como substância ativa o  $17\beta$ -estradiol (Files *et al.*, 2011).

Esta terapia tem-se mostrado mais efetiva que a oral, uma vez que são diversas as doses disponíveis para tratamento e também por exibir níveis sanguíneos mais consistentes (Carroll, 2010).

### V.3. Administração Vaginal

A vagina é um órgão altamente vascularizado com a capacidade de drenar sangue que irriga pelas veias vaginais que, por sua vez, comunicam com a veia cava inferior. A absorção dos fármacos pode ocorrer ao nível da mucosa, uma vez que a vagina possui uma forte irrigação linfática. Ao ocorrer absorção venosa e linfática os fármacos não passam pelo fígado pois a vagina possui artérias e veias que comunicam diretamente com a circulação (Prista *et al.*, 2003; Prista *et al.*, 2008).

De acordo com a Farmacopeia Portuguesa 9 (2008), “ (...) preparações vaginais são preparações líquidas, semi-sólidas ou sólidas destinadas a serem administradas por via vaginal, geralmente para uma ação local.”

A progesterona administrada por via vaginal tem sido vista como tendo uma boa biodisponibilidade de modo a ter efeitos sob o endométrio (Schmidt *et al.*, 2006).

A atrofia vulvovaginal é uma das consequências mais comuns da menopausa que apresentam como sintoma a secura vaginal. A atrofia vaginal afeta as mulheres com mais idade e encontra-se diretamente relacionada com a disfunção sexual. Deste modo, afeta a qualidade de vida das mulheres. As preparações vaginais contendo estrogénios, apesar de utilizadas com moderação, têm-se mostrado eficazes no alívio da atrofia vulvovaginal e no aumento da função sexual. Estas preparações são consideradas bastante seguras (Worsley *et al.*, 2016)

#### V.3.1. Comprimidos Vaginais

Como consta na Farmacopeia Portuguesa 9 (2008), “(...) comprimidos vaginais são preparações unidose sólidas”.

Como exemplo deste sistema terapêutico existe o Vagifem de 10µg cuja posologia recomendada durante a primeira semana de utilização deve introduzir-se um comprimido diariamente. Nas semanas seguintes do tratamento a dosagem é de um comprimido duas vezes por semana (Files *et al.*, 2011).

### V.3.2. Anel Vaginal

Estes sistemas terapêuticos são polímeros de silicone que libertam a substância ativa lentamente por via vaginal. Existem dois tipos de anéis vaginais, os de baixa dose e os de dose elevada. Ambos são eficazes durante três meses devendo ao fim deste tempo ser substituídos (Santoro *et al.*, 2016).

Os anéis vaginais de baixa dose contendo estradiol como o Estring, libertam 7,5 µg de estradiol a cada 24 horas e apenas são indicados para o tratamento de atrofia vaginal (Files *et al.*, 2011; Santoro *et al.*, 2016).

Por sua vez, os anéis vaginais de dose elevada libertam 0,05 ou 0,1 mg de estradiol. Estes encontram-se indicados para o tratamento de sintomas vasomotores, uma vez que leva ao aumento dos níveis de estradiol na circulação. O Femring é um anel vaginal de dose elevada que se está disponível comercialmente (Files *et al.*, 2011; Santoro *et al.*, 2016).

### V.4. Administração Sublingual

Com o intuito de avaliar se este tipo de administração é eficaz no alívio dos sintomas vasomotores, humor e outros sintomas que afetam a qualidade de vida das mulheres na menopausa, realizou-se um estudo. Este estudo iniciou-se em Janeiro de 2003, estendendo-se até Outubro de 2010, tendo como participantes mulheres maiores de 18 anos, as quais receberam THBC via sublingual (Ruiz e Daniels, 2014).

As mulheres participantes neste estudo receberam uma terapia combinada de estrogénios e outras progesterona. No fim dos três primeiros meses de tratamento, não foram registados sintomas moderados nem severos de afrontamentos, suores noturnos, distúrbios do sono, irritabilidade, ansiedade, perda de memória, fadiga e libido. Nos três meses seguintes os resultados encontrados foram bastante similares (Ruiz e Daniels, 2014).

Deste modo, os resultados deste estudo revelaram-se bastante favoráveis à administração sublingual, uma vez que esta melhora extensivamente e rapidamente os sintomas determinados (Ruiz e Daniels, 2014).

## **VII. Medicamentos Manipulados Contendo Hormonas Bioidênticas**

Medicamentos manipulados, de acordo com a Portaria nº 594/2004, definem-se como “qualquer forma magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico.”

Quando o médico prescreve um medicamento manipulado é importante ter em conta as possíveis interações que podem ocorrer de modo a salvaguardar a segurança do doente e ação do medicamento. Para isso, ao prescrever um medicamento deste tipo deve certificar-se relativamente à sua segurança e eficácia (Portaria nº 95/2004).

A preparação de medicamentos manipulados deve ser realizada com o maior cuidado e rigor, sendo que o farmacêutico deve assegurar-se da qualidade da preparação e verificar a segurança do medicamento (Portaria nº 95/2004).

O farmacêutico tem a responsabilidade de verificar a qualidade de todas as substâncias que utiliza na preparação do manipulado. Para isso, deverá verificar o seu boletim de análise que as acompanha (Portaria nº 594/2004)

As matérias-primas a incluir nos manipulados devem obedecer às exigências da monografia destas que constam na Farmacopeia Portuguesa. Assim, apenas as matérias-primas que constam na Farmacopeia Portuguesa, Farmacopeia Europeia, nas Farmacopeias de outros Estados Partes na Convenção Relativa à Elaboração de um Farmacopeia Europeia ou na documentação científica compendial podem fazer parte da constituição dos medicamentos manipulados (Portaria nº 95/2004; Portaria nº 594/2004).

Existem substâncias que não podem ser utilizadas na preparação dos manipulados como é o caso de extratos de órgãos de animais, substâncias cuja dosagem é superior às autorizadas para o uso humano e substâncias que tenham sido suspensas ou revogadas por razões de saúde (Deliberação nº 1498/2004).

Por vezes é necessário o descondicionamento de algumas especialidades farmacêuticas existentes de modo a que sejam incorporadas num manipulado. Contudo, isto apenas pode ser feito quando não existir no mercado a forma farmacêutica pretendida ou em casos em que não se encontra disponível uma especialidade farmacêutica com uma dosagem igual. Além destes casos existem outros excecionais como, por exemplo, quando se destinam a aplicação cutânea (Portaria nº 95/2004).

No caso de surgirem dúvidas no que respeita à formulação, condições de prescrição e não entendimento da receita médica estas devem ser obrigatoriamente esclarecidas entre o farmacêutico e médico prescriptor (Portaria nº 95/2004).

Todo o processo de preparação deve ficar devidamente registado numa ficha de preparação, onde deve constar as quantidades das matérias-primas com os respetivos lotes e fabricante, o método de manipulação e a assinatura do operador e do supervisor. O controlo e calibração periódica dos aparelhos de medida, de modo a garantir exatidão nas medições, devem também ser registados. Todos estes registos devem ser mantidos na farmácia durante três anos (Portaria nº 594/2004).

Todos os medicamentos manipulados devem ser acondicionados nos recipientes adequados, devidamente rotulados, com o nome e morada da farmácia, identificação do diretor técnico, nome do médico prescriptor, nome do utente, data de preparação, fórmula do manipulado prescrito pelo médico com as respetivas quantidades de substâncias ativas usadas, via de administração, posologia, prazo de validade, número do lote atribuído ao medicamento preparado, preço e condições de conservação. Quando necessário acrescentam-se indicações como “Agitar antes de usar”, “Para uso externo” e “Uso veterinário”, as quais devem estar destacadas das restantes informações como, por exemplo, ter o fundo vermelho (Portaria nº 594/2004).

O preço destes medicamentos manipulados são calculados pela farmácia mas necessitam de obedecer a algumas regras presentes na Portaria nº 796/2004. Assim, este cálculo é feito tendo por base o valor dos honorários referentes à preparação do manipulado, o valor referente às matérias-primas utilizadas e aos materiais de embalagem (Portaria nº 796/2004).

Como já foi referido anteriormente, as HB podem ser individualizadas de acordo com uma prescrição médica. Normalmente, estas são prescritas quando as substâncias necessárias para o tratamento não se encontram disponíveis comercialmente. Deste modo, estas substâncias podem apresentar diferentes vias de administração e também diferentes dosagens (Committe on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committe, 2012).

Como exemplo de uma preparação Biest existe o gel transdérmico PLO composto por 2mg de estriol, 0,5mg de estradiol, 1ml de gel transdérmico PLO e 1% de etoxidiglicol ou propilenoglicol. Relativamente a formulações Triest é exemplo o gel transdérmico PLO constituído por 2mg de estriol, 0,25mg de estradiol e estrona, 1% de etoxidiglicol ou propilenoglicol e 1ml de gel transdermico PLO. Nas duas formulações o etoxidiglicol ou propilenoglicol exerce a função de humectante enquanto o gel transdérmico PLO é o veículo. Ambas as formulações devem ser aplicadas uma vez ao dia alternando o seu local de aplicação (Batistuzzo, 2006).

No que respeita a formulações de progesterona há como exemplo de uma preparação manipulada o gel vaginal com progesterona 100mg/g. Este apresenta na sua constituição 10g de progesterona micronizada, 1,5g de hidroxipropilmetilcelulose e 100g de gel de carbopol. Deve aplicar-se 0,5 a 1g deste gel ao deitar. Nesta formulação, a progesterona micronizada assume-se como substância ativa, a hidroxipropilmetilcelulose tem uma função viscosificante; espessante e o gel de carbopol é o veículo. Outro exemplo são os óvulos de progesterona contendo 50mg desta substância ativa. Deve ser introduzido por via vaginal 1 óvulo 1 a 2 vezes ao dia (Batistuzzo, 2006).

## VIII. Estudos de Caso

### VIII.1. Caso 1

Mulher de 53 anos, que apresentava sintomas vasomotores nos últimos dois anos após realização de uma histerectomia devido a sangramento nos miomas. Aos 51 anos iniciou THBC com Triest que, numa primeira fase, reduziu consideravelmente os seus suores. Contudo, quatro meses depois os seus sintomas iniciais voltaram tendo por isso duplicado a dose de Triest. No entanto os sintomas reapareceram passados alguns meses. Durante os dois anos em que realizou esta terapia verificou uma diminuição significativa na sua densidade óssea. Com isto, alterou a sua terapêutica, utilizando agora adesivos transdérmicos de estradiol 0,025 mg, uma vez por semana. Os seus sintomas melhoraram assim como a sua densidade óssea que se manteve estável e, após 3 anos de terapia suspendeu-a (Davis *et al.*, 2014).

### VIII.2. Caso 2

Mulher de 55 anos, com sangramento pós menopausal e dispareunia nos últimos dois anos. Devido aos seus sintomas iniciou THBC, tendo-a mantido durante dois anos, mas sem qualquer melhoria. Esta mulher não apresentava qualquer historial médico ou familiar para cancro do endométrio e também não possuía fatores de risco tais como hipertensão, obesidade, diabetes ou ciclos não ovulatórios. No entanto, foi-lhe diagnosticado através do ultrassom transvaginal, uma lesão no corpo uterino anterior. Com a realização de uma biopsia observou-se a presença de um adenocarcinoma endometriode com invasão muscular e complexos atípicos de hiperplasia do endométrio. Assim, devido ao envolvimento miometrial, o estradiol vaginal foi retirado e a mulher apresenta agora atrofia vulvovaginal marcada com dispareunia moderada grave (Davis *et al.*, 2014).

### VIII.3. Caso 3

Mulher de 62 anos com histórico de menopausa desde os 50 anos e também de fibróides uterinos. Começou por fazer TSH em doses baixas mas que acabou por suspender devido a preocupações de saúde. Por isso, os sintomas vasomotores regressaram, tendo assim dado início à THBC de estrogénios e progesterona, terapia esta que manteve durante dez anos e, de seguida utilizou um dispositivo intra-uterino. Aquando da

realização de uma biopsia endometrial, verificou-se a existência de complexos atípicos de hiperplasia do endométrio. Desde deste diagnóstico tem-se sentido bem, continuando com a sua terapêutica de estradiol 0,0375mg transdérmico, de modo a aliviar os sintomas vasomotores, atrofia genitourinária e osteopenia (Davis *et al.*, 2014).

#### VIII.4. Caso 4

Mulher com 51 anos que apresenta afrontamentos e insónias e, por isso, pretende iniciar a THS. No entanto, devido ao seu histórico familiar de cancro da mama tem alguns receios. Por isso, devido às informações que obteve sobre o estriol e progesterona bioidênticas terem um efeito protetor contra o cancro da mama, a THBC seria uma boa opção para o alívio dos seus sintomas. Contudo, o médico prescriptor aconselhou-a iniciar a THS em detrimento da THBC para completo desagrado da utente (Davis *et al.*, 2014).

#### VIII.5. Caso 5

Mulher com 50 anos que apresenta sintomas comuns da menopausa tais como, distúrbios do sono, aumento de peso e baixa libido. Por isso, deseja iniciar terapia hormonal mas tem alguns problemas em pedir opinião ao seu médico pois acredita que este lhe vai aconselhar um terapia de risco que não irá melhorar os seus sintomas (Committe on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committe, 2012).

Numa pesquisa na Internet, encontrou uma publicidade que prometia devolver a juventude às mulheres e, para isso apenas era necessário realizar um teste de saliva para determinar quais as hormonas que precisava para se voltar a sentir jovem novamente. Para obter uma formulação composta apenas teria de se deslocar a uma farmácia com uma prescrição médica, sendo que esta era prescrita de acordo com os resultados do teste de saliva realizado por qualquer médico disposto a fazê-lo (Committe on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committe, 2012).

Contudo, de acordo com alguns profissionais, neste caso é necessário que os médicos prescritores aconselhem os seus pacientes que as terapias que são aprovadas pela FDA como sendo mais seguras e eficazes são uma melhor opção do que os produtos individualizados nas farmácias. Assim, os médicos devem ter cuidado quando prescrevem terapias individualizadas em situações em que existem outras alternativas cujos riscos e benefícios se encontram melhor conhecidos (Committe on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committe, 2012).

## **IX. Questões Éticas Relacionadas com a Terapia Hormonal Bioidêntica**

A THB apresenta alguns aspetos controversos, uma vez que muitos consideram que THB é sinónimo de THBC. Contudo, esta última encontra-se englobada na THB (Sood *et al.*, 2011).

Várias questões éticas têm sido levantadas relativamente ao uso e promoção das HB, uma vez que a maioria da informação existente sobre este tema é transmitida através dos media e não por evidências e ensaios clínicos (Bosarge e Freeman, 2009). Por isso, a THBC é prescrita por muitos como uma terapia inovadora, que não possui qualquer evidência publicada e que é vista como melhor do que as outras existentes (Rosenthal, 2008).

Baseado nas informações existentes, os potenciais riscos da TBHC não são revelados e, os pacientes não têm a consciência de que estão a utilizar uma terapia que não é uma terapia testada (Rosenthal, 2008).

Deste modo, com a falta de evidência sobre a segurança e eficácia da THBC, os profissionais de saúde podem fornecer informações aos seus pacientes baseadas nas suas crenças e experiências pessoais sobre esta terapia (Siyam e Yuksel, 2013).

O facto de não existir um controlo sobre a produção, prescrição e dosagem destas hormonas constitui uma grande preocupação para aqueles que a utilizam e também para os que as querem iniciar mas têm receio (Bosarge e Freeman, 2009). No caso de preparações manipuladas devem ser cumpridas regras específicas, as quais se encontram determinadas em Decreto de Lei.

Além disso, não existem evidências de que as preparações da THBC sejam mais seguras ou mais efetivas do que as da THS aprovadas pela FDA, de que as formulações compostas exibem menos riscos do que as aprovadas pela FDA e também de que o teste da saliva é uma medida confiável para determinar a dose de hormona necessária a introduzir na terapêutica (Rosenthal, 2008).

Uma pesquisa efetuada revelou que muitos dos praticantes desta terapia não sabem que as HB também se encontram em produtos que são aprovados pela FDA. São diversas as lacunas que existem em torno desta terapia que se transformam em mitos e confusões (Files *et al.*, 2016).

De acordo com o princípio da beneficência é obrigatório que os riscos e benefícios da THBC sejam considerados cuidadosamente, mas uma vez que os dados sobre a segurança desta são inexistentes este princípio não é cumprido. Por sua vez, o princípio da não maleficência favorece o dever de os praticantes não fazerem mal e também o dever de avisar. Já o princípio da justiça refere-se à distribuição de igual modo dos benefícios e riscos numa população de pacientes (Rosenthal, 2008).

## **X. Conclusão**

A existência das HB já se verifica há alguns anos, contudo não eram utilizadas, uma vez que as terapias existentes garantiam um alívio eficaz dos sintomas da menopausa com diminuídos efeitos adversos. Após a realização de um estudo pela WHI, foi possível concluir que afinal, a THS, apesar da sua mais valia no alívio de alguns sintomas da menopausa tais como os sintomas vasomotores, os seus riscos associados por muitas vezes mascaram os benefícios. Assim, com a publicação em 2002 do estudo realizado pela WHI entre 1993 e 1998, muitas mulheres repensaram a sua terapia o que levou ao crescimento das terapias com HB.

Para muitos defensores da TBH, esta terapia constitui uma alternativa completamente fiável e eficaz no alívio dos sintomas associados à menopausa, assim como a THBC. A sua segurança, para muitos é evidente, uma vez que, a estrutura química e molecular das HB é idêntica às das hormonas endógenas sendo por isso a ligação aos seus recetores bastante mais facilitada do que quando se trata da THS.

No que respeita aos medicamentos manipulados estes apresentam-se muitas vezes como opção para a terapia hormonal. Têm a vantagem de ser realizados de acordo com as necessidades do doente podendo por vezes revelar-se mais eficazes. Contudo, estão sujeitos a erros de prescrição e preparação resultando em falha na eficácia, qualidade e segurança. Por isso, nesta área os farmacêuticos assumem um papel preponderante. Estes são responsáveis por garantir que o medicamento manipulado preparado respeita todas as especificações da receita médica e também que cumpre todos os requisitos existentes quanto à preparação de manipulados assim como a sua segurança e qualidade.

As preocupações em torno da THBC são diversas pois o facto de não ser aprovada pela FDA significa que não são sujeitas a testes bastante rigorosos que ditam a sua aprovação como uma terapia segura e eficaz e com uma potência e pureza comprovadas.

Em suma, não existe uma opinião unânime sobre as HB assim como sobre os seus riscos e benefícios. A utilização de qualquer terapia vai no sentido de promover a qualidade de vida da mulher e, depende sempre do entendimento do médico prescritor. No que respeita à THB muitas vezes os médicos têm de recorrer à sua experiência

profissional para prescrever esta terapia, pois não existem evidências clínicas sobre esta devido à escassez de testes efetuados relativamente à mesma.

## **XI. Referências Bibliográficas**

Anderson, G. L., *et al.* (2004). Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 291(14), pp. 1701-1712.

Avellar, M. (2004). Estrogénos e Progestagénos. In: Oliveira-Filho, R. M. e DeLucia, R. *Farmacologia Integrada*. 2ª Edição. Rio de Janeiro, Livraria e Editora Revinter, pp. 619-626.

Batistuzzo, J. A. O. (2006). *Formulário Médico-Farmacêutico*. 3ª Edição. São Paulo. Pharmabooks Editora.

Binkowska, M. e Woron, J. (2015). Progestogens in menopausal hormone therapy. *Prz Menopauzalny*, 14(2), pp. 134-143.

Bosarge, P. M. e Freeman, S. (2009). Bioidentical Hormones, Compounding, and Evidence - Based Medicine: What Women's Health Practitioners Need to Know. *The Journal for Nurse Practitioners*, 5 (6), pp. 421-427.

Boothby, L. A., *et al.* (2004). Bioidentical hormone therapy: A review. *Menopause*, 11, pp. 356-367.

Cagnacci, A., *et al.* (2011). Increased cortisol level: a possible link between climateric symptoms and cardiovascular risk factors. *Menopause*, 18 (3), pp. 273-278.

Carrol, N. (2010). A Review of Transdermal Nonpatch Estrogen Therapy for the Management of Menopausal Symptoms. *Journal of Women's Health*, 19(1), pp. 47-55.

Cauley, J. A., *et al.* (2003). Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*, 290(13), pp. 1729-1738.

Chervenak, J. (2009). Bioidentical hormones for maturing women. *Maturitas*, 64, pp.86-89.

Cirigliano, M. (2007). Bioidentical Hormone Therapy: A Review of the Evidence. *Journal of Women's Health*, 16(5), pp. 600-631.

Committe for Medicinal Products for Human Use. (2005). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products For Hormone Replacement Therapy of Oestrogen Deficiency Symptoms in Postmenopausal Women. [Em Linha]. Disponível em <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003348.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003348.pdf)> [Consultado em 6/12/2016].

Committe on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committe. (2012). Compounded Bioidentical Menopausal Hormone Therapy. *Committe Opinion*, 532, pp. 1-5.

Davis, R., Batur, P. e Thacker, H. L. (2014). Risks and Effectiveness of Compounded Bioidentical Hormone Therapy: A Case Series. *Journal of Women's Health*, 23(8), pp. 642-648.

Decreto-Lei 95/2004. Legislação Farmacêutica Compilada. (22/4/2004).

Decreto-Lei 176/2006. Legislação Farmacêutica Compilada. (30/8/2006).

Deliberação nº 1498/2004. Legislação Farmaceutica Compilada. (7/12/2004).

INFARMED. (2008). *Farmacopeia Portuguesa* 9.

Files, J. A., Ko, M. G. e Pruthi, S. (2011). Bioidentical Hormone Therapy. *Mayo Clin Proc*, 86(7), pp. 673-680.

Files, J. A., *et al.* (2016). Bioidentical Hormone Therapy: An assessment of provider knowledge. *Maturitas*, 94, pp. 46-51.

Fishman, J. R., Flatt, M. A. e Settersten, R. A. (2015) Bioidentical hormones, menopausal women, and the lure of the “natural” in U.S. anti-aging medicine. *Social Science & Medicine*, 132, pp. 79-87.

Fries, E., Dettenborn, L. e Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): Facts and future direction. *International Journal of Psychophysiology*, 72, pp. 67-73.

Fugh-Berman, A. e Bythrow, J. (2007). Bioidentical Hormones for Menopausal Hormone Therapy: Variation on a Theme. *JGIM*, 22, pp. 1030-1034.

Gaudard, A. M., *et al.* (2016). Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group*, (8).

Goodman, M. P. (2012). Are All Estrogens Created Equal? A Review of Oral vs. Transdermal Therapy. *Journal of Women's Health*, 21(2), pp. 161-169.

Guidozzi, F. *et al.* (2014). South African Menopause Society revised consensus position statement on menopausal hormone therapy. *SAMJ*, 104(8), pp. 537-543.

Iftikhar, S. (2011). Use of Bioidentical Compound Hormones for Menopausal Concerns: Cross-Sectional Survey in an Academic Menopause Center. *Journal of Women's Health*, 20(4), pp. 559-565.

McBane, S. E., *et al.* (2014). Use of Coumpounded Bioidentical Hormone Therapy in Menopausal Women: An Opinion Statement of the Women’s Health Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*, 34(4), pp. 410-423.

Mirkin, S., *et al.* (2015). 17 $\beta$ -Estradiol and natural progesterone for menopausal hormone therapy: REPLENISH phase 3 study design of a combination capsule and evidence review. *Maturitas*, 81, pp. 28-35.

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. (2015). New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2016/01/WC500199438.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/01/WC500199438.pdf)> [Consultado em 2/12/2016].

Pinkerton, J. V. (2014). Think Twice Before Prescribing Custom-Compounded Bioidentical Hormone Therapy. *Journal of Women's Health*, 23(8), pp. 631-633.

Pinkerton, J. V e Santoro, N. (2015). Compounded bioidentical hormone therapy:identifying use trends and knowledge gaps among US women. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 22(9), pp. 926-96.

Portaria nº 594/2004. Legislação Farmacêutica Compilada. (2/6/2004).

Portaria nº 769/2004. Legislação Farmacêutica Compilada. (1/6/2004).

Prista, L. N, et al. (2003). Tecnologia Farmacêutica. I Volume. 6ª Edição. Lisboa. Fundação Calouste Gulbenkian.

Prista, L. N, et al. (2006). Tecnologia Farmacêutica. II Volume. 5ª Edição. Lisboa. Fundação Calouste Gulbenkian.

Prista, L. N, et al. (2008). Tecnologia Farmacêutica. III Volume. 5ª Edição. Lisboa. Fundação Calouste Gulbenkian.

Rang, H. P., *et al.* (2012). *Rang & Dale Farmacologia*. 7ª Edição. Rio de Janeiro. Elsevier Editora.

Rosenthal, M. (2008). Ethical problems with bioidentical hormone therapy. *International Journal of Impotence Research*, 20, pp. 45-52.

Rossouw, J. E., *et al.* (2002). Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 288(3), pp. 321-333.

Rossouw, J. E., *et al.* (2007). Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA*, 297(13), pp. 1465-1477.

Ruiz, A. D., *et al.* (2011). Effectiveness of Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy: An Observational Cohort Study. *BCM Women's Health*, 11(27), pp. 1-10.

Ruiz, A. D. e Daniels, K. R. (2014). The effectiveness of sublingual and topical compounded bioidentical hormone replacement therapy in postmenopausal women: an observational cohort study. *Int J Pharm Compd*, 18(1).

Santoro, N., *et al.* (2016). Compounded Bioidentical Hormones in Endocrinology Practice: Na Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 101, pp. 1318-1343.

Schmidt, J. W., *et al.* (2006). Hormone replacement therapy in menopausal women: Past problems and future possibilities. *Gynecological Endocrinology*, 22(10), pp. 564-577.

Siyam, T e Yuksel, N. (2013). Beliefs about bioidentical hormone therapy: A cross-sectional survey of pharmacists. *Maturitas*, 74, pp. 196-202.

Sood, R., *et al.* (2011). Counseling Postmenopausal Women about Bioidentical Hormones: Ten Discussion Points for Practicing Physicians. *JABFM*, 24(2), pp. 202-210.

Sood, R., *et al.* (2013). Bioidentical compounded hormones: A pharmacokinetic evaluation in a randomized clinical trial. *Maturitas*, 74, pp. 375-382.

Stachowiak, G., Pertynski, T. e Pertynska-Marczewska, M. (2015). Metabolic disorders in menopause. *Prz Menopauzalny*, 14(1), pp. 59-64.

Stephenson, K., Neuenschwander, P. F. e Kurdowska, A. K. (2013). The Effects of Compounded Bioidentical Transdermal Hormone Therapy on Hemostatic, Inflammatory, Immune Factors; Cardiovascular Biomarkers; Quality-of-Life Measures; and Health Outcomes in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 17(1), pp. 74-85.

Stute, P., Neulen, J. e Wildt, L. (2016). The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climateric*, 19(4), pp. 316-328.

Taylor, N. P. (2016). European Regulatory Roundup: EMA Updates HRT Warning on Ovarian Cancer Risk. [Em linha]. Disponível em <<http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2016/01/14/23896/European-Regulatory-Roundup-EMA-Updates-HRT-Warning-on-Ovarian-Cancer-Risk-14-January-2015/>> [Consultado em 2/12/2016].

Velentzis, L. S., *et al.* (2016). Use of Menopausal Hormone Therapy and Bioidentical Hormone Therapy in Australian Women 50 at 69 Years of Age: Results from a National, Cross-Sectional Study. *PLOS ONE*, 11(3), pp. 1-12.

Villiers, T. J., *et al.* (2016). Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*, 91, pp. 153-155.

Whelan, A. M., Jurgens, T. M. e Trinacty, M. (2011). Defining bioidentical hormones hormones for menopause-related symptoms. *Pharmacy Practice*, 9(1), pp. 16-22.

Whelan, A. M., *et al.* (2012). Bioidentical hormone therapy: Nova Scotia pharmacists' knowledge and beliefs. *Pharmacy Practice*, 10(3), pp. 159-167.

Whelan, A. M., Jurgens, T. M. e Trinacty, M. (2013). Bioidentical Progesterone Cream for Menopause-Related Vasomotor Symptoms: Is it Effective?. *The Annals of Pharmacotherapy*, 47, pp. 112-16.

Worsley, R., *et al.* (2016). Low use of effective and safe therapies for moderate to severe menopausal symptoms: a cross-sectional community study of Australian women. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 23(1), pp. 11-17.