

DETERMINAÇÃO DO TEOR DE 17 β -ESTRADIOL E ACETATO DE NORETISTERONA POR MEIO DO TESTE DE DISSOLUÇÃO EM MEDICAMENTOS MANIPULADOS E INDUSTRIALIZADOS USADOS NA TERAPIA HORMONAL NO CLIMATÉRIO¹

Micheli Mainardi Pillat²
Angélica Cristiane Moreira³

Resumo

Os baixos níveis de hormônios ovarianos em mulheres no período climatérico causam vários sintomas que comprometem a sua qualidade de vida. Para tratar destes sintomas, empregam-se terapias hormonais comumente chamadas de Terapias Hormonais na Menopausa (THM). Nestas, o 17 β -estradiol e o acetato de noretisterona são freqüentemente administrados. Segundo constatações clínicas de médicos da cidade de Ijuí/RS, com a utilização do medicamento manipulado verifica-se, em algumas pacientes, ausência do efeito desejado, o que não ocorre com o uso do medicamento industrializado. Diante disso, o principal objetivo do presente trabalho foi verificar, por meio de estudos *in vitro*, os teores de 17 β -estradiol e acetato de noretisterona dissolvidos em medicamentos manipulados e industrializados. Para tanto, foram realizados testes de dissolução e leituras espectrofotométricas em comprimidos industrializados de dois laboratórios distintos e em cápsulas manipuladas de uma farmácia magistral. A amostra comprimido 1 apresentou resultados dentro dos parâmetros estabelecidos oficialmente para os dois hormônios. A amostra comprimido 2 mostrou resultados dentro dos parâmetros apenas para o 17 β -estradiol. Já a amostra cápsula manipulada apresentou, para os dois hormônios, valores inferiores aos preconizados. As amostras comprimidos 1 e 2 apresentaram melhores resultados que a amostra cápsula manipulada, sugerindo que a última possa, realmente, não promover os efeitos terapêuticos esperados nas usuárias do medicamento.

Palavras-chaves: Climatério. Teste de dissolução. 17 β -estradiol. Acetato de noretisterona. Terapia hormonal na menopausa.

Determination of the Content of 17 β -Estradiol and Norethisterone Acetate Dissolved in Manipulated and Industrialized Medicines Used in the Hormone Therapy in the Climacterium

Abstract

Low levels of ovarian hormones in women in the climacterium cause several symptoms that harm their life quality. In order to treat these symptoms are used hormonal therapies known as Menopausal Hormone Therapies (MHT). Norethisterone acetate and 17 β -estradiol are administered often in MHT. However, according to clinical verifications told by medics from Ijuí/RS, the use of manipulated medicines does not cause desirable effect, in some patients. The same does not happen with the use of industrialized medicines. Thus, this paper intended mainly to verify the 17 β -estradiol and norethisterone acetate content dissolved in the manipulated and industrialized medicine. For this task, dissolution tests and spectrophotometer readings were accomplished with two sample of industrialized tablet and manipulated capsules. The tablet 1 obtained result values inside the parameters officially established for both of the hormones. The tablet 2 presented result values inside the parameters only for 17 β -estradiol. However, the manipulated capsules obtained values for both the hormones lower than the established values. The tablets obtained better results than the manipulated capsule suggesting that it can not really cause effect in some women.

Keywords: Climacterium. Dissolution tests. 17 β -estradiol. Norethisterone acetate. Menopausal hormone therapy.

¹ Trabalho de Conclusão de Curso I do curso de Farmácia.

² Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. e-mail: micheli.pillat@unijui.edu.br

³ Mestre em Controle de Qualidade, docente do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. e-mail: angelica.moreira@unijui.edu.br

Hormônio é uma substância química produzida por um grupo de células (glândula) ou simplesmente por uma célula isolada. Ele atinge os líquidos corporais internos e tem a função de regular ou modificar uma atividade fisiológica de outras células, tecidos ou órgãos do corpo (Guyton; Hall, 2002).

Devido a essa atividade de controle exercida sobre o organismo, os hormônios tornam-se de fundamental importância para a manutenção da saúde como um todo. Assim, a sua falta ou níveis abaixo do normal podem acarretar desequilíbrios fisiológicos, que se manifestam como sintomas indesejáveis. Estes desequilíbrios podem ser eficientemente analisados em mulheres no período climatérico, dado que este último caracteriza-se pela falência do aparelho teca-folicular, com conseqüente redução na produção hormonal e, portanto, baixos níveis de hormônios sexuais no organismo (Fernandes et al, 2004).

Desse modo, define-se climatério como o período da vida da mulher no qual ocorre a transição da fase reprodutiva para a não-reprodutiva (Cardoso et al, [200-?]). Já a menopausa é o marco entre essas duas fases, ou seja, é o último ciclo ou a parada menstrual. Ela é reconhecida apenas quando decorrido um ano de amenorréia (Menopausal, 2003; Freitas et al, 2001) e sua ocorrência é, em média, aos 51 anos, com alta incidência entre 45 e 55 anos (Spritzer; Osório, 1998).

Segundo Soares e Cohen (2001), no período do climatério chamado perimenopausa, que compreende, em média, os 4 anos anteriores à menopausa, podem ocorrer flutuações nos níveis circulantes de esteróides sexuais no organismo, principalmente do hormônio 17 β -estradiol, juntamente com altos níveis de gonadotropinas. Já no período do climatério chamado pós-menopausa verifica-se, depois de um ano de amenorréia, um perfil hormonal bem definido, ou seja, com baixos níveis de progesterona e estrogênios, e altos níveis de gonadotropinas. Os estrogênios endógenos de maior importância são o estríol, a estrona e o 17 β -estradiol.

Apesar de a menopausa constituir-se uma condição fisiológica presente em todas as mulheres de meia-idade, ela pode trazer consigo sintomas e, por

vezes, até patologias em considerável proporção, como a osteoporose, diversas doenças cardiovasculares, parkinsonismo e Alzheimer, as quais, geralmente, desenvolvem-se em longo prazo (Cardoso et al, [200-?]). Por outro lado, alguns sintomas característicos da síndrome climatérica podem desenvolver-se em um curto intervalo de tempo. Entre estes, os mais comumente observados são menstruações intensas e/ou irregulares, palpitações, sintomas vasomotores (suores noturnos e ondas de calor), ressecamento vaginal, urgência urinária, alterações de humor (ansiedade, depressão e irritabilidade), esquecimento, perda de concentração, distúrbios do sono, alterações nos cabelos, pele e anexos, quadro de dores crônicas e perda da libido (Cardoso et al, [200-?]; Freitas et al, 2001; Freitas et al, 1997; Consenso, 2004; Fernandes et al, 2004).

É fato que algumas mulheres são assintomáticas, no entanto a grande maioria apresenta sintomas climatéricos que, por vezes, são inúmeros e intensos (Freitas et al, 1997). Estas manifestações clínicas (decorrentes, principalmente, da hipoestrogenemia) são os principais motivos que levam à adoção da Terapia Hormonal na Menopausa (THM) (Consenso, 2004).

O objetivo da THM é assemelhar os níveis estrogênicos plasmáticos em mulheres menopausadas aos mesmos níveis observados na fase da menarca (Cardoso et al, [200-?]). As doses administradas desses hormônios fazem com que seus níveis, aproximadamente, dobrem no organismo (Menopausal, 2003).

Normalmente a THM é empregada por um intervalo de tempo relativamente curto, objetivando, basicamente, uma melhora na qualidade de vida em decorrência da extinção dos sintomas climatéricos. Alguns médicos, no entanto, juntamente com suas pacientes, optam por adotá-la por um longo período, na tentativa de prevenir a osteoporose, as doenças cardiovasculares e o declínio cognitivo (Freitas et al, 2001; Lubianca, 2004).

Segundo Magalhães e Maia (2002), o uso por tempo prolongado da THM, sobretudo de estrogênios isolados, não é recomendado, pois pode causar

vários danos à saúde. Entre estes pode-se citar os acidentes vasculares encefálicos, o tromboembolismo venoso e o câncer de endométrio, mama e ovário (Wannmacher; Lubianca, 2004). Além disso, até o momento, a comunidade científica não chegou a um consenso sobre os reais benefícios e riscos da THM. Sua eficácia na prevenção cardiovascular primária e na prevenção da demência, por exemplo, são extremamente duvidosas (Consenso, 2004; Clapauch et al, 2005).

Atualmente a THM consiste, na maioria dos casos, na administração de um estrogênio e um progestogênio associados (Freitas et al, 1997). O 17 β -estradiol e o acetato de noretisterona são exemplos, respectivamente, desses dois grupos de hormônios, que são freqüentemente empregados.

O 17 β -estradiol é um pó branco com ponto de fusão entre 173 e 179°C, praticamente insolúvel em água, estável ao pH gástrico e resistente a enzimas digestivas (USP 24, 2000; British Pharmacopéia, 2001). Esse hormônio é bioidêntico, ou seja, idêntico ao secretado endogenamente pelo corpo humano (Fonseca, 2002). Ele é mais comumente administrado por via oral, na forma de comprimidos e cápsulas, com dosagens entre 1 e 2mg (Lubianca, 2004).

Em termos de bioequivalência, deve-se mencionar que os adesivos que liberam 50mg de 17 β -estradiol por dia equivalem a 2mg deste fármaco, administrado em cápsulas e comprimidos (Freitas et al, 1997; Fernandes et al, 2004). Essa diferença deve-se ao metabolismo de primeira passagem hepática que o 17 β -estradiol sofre quando administrado oralmente. Neste processo, uma grande parcela do fármaco é convertida em estrona e uma parcela menor é convertida em estriol (Figura 1). Estes dois hormônios são 12 e 80 vezes menos potentes que o 17 β -estradiol, respectivamente (Rang et al, 2001; Fernandes et al, 2004). Além desses metabólitos com menor atividade, contudo, o fármaco também é convertido em compostos inativos (Guyton; Hall, 2002).

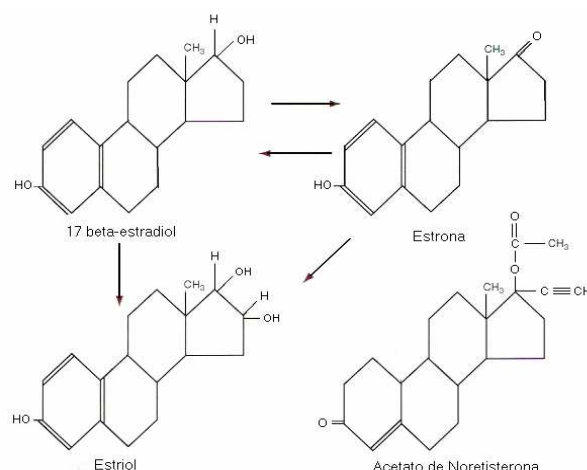


Figura 1: Estrogênios e acetato de noretisterona (adaptado de Guyton; Hall, 2002, p. 874).

O 17 β -estradiol, assim como outros estrogênios, leva a um aumento nos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e apoproteínas A. Além disso, ele causa também uma diminuição nos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e apoproteínas B (Spritzer; Osório, 1998; Chuery et al, 2006). Este quadro sanguíneo justificaria a possível ação preventiva do 17 β -estradiol contra doenças cardíacas coronarianas (Reis et al, 2000).

Outro hormônio freqüentemente adotada na THM é o acetato de noretisterona. Este é um pó cristalino branco, com ponto de fusão entre 202 e 208°C, praticamente insolúvel em água, estável ao pH gástrico e resistente a enzimas digestivas (USP 24, 2000; British Pharmacopéia, 2001; Farmacopéia, Brasileira 3, 1977). Esse hormônio é um progestogênio com estrutura relacionada à testosterona, logo, é classificado como progesterona androgênica. Dessa forma, pode-se afirmar também que o acetato de noretisterona não é bioidêntico (Fernandes et al, 2004).

Esse progestogênio é empregado na THM associado a um estrogênio, com o objetivo de conferir proteção endometrial contra o desenvolvimento de hiperplasias ou carcinomas de endométrio. O acetato de noretisterona, assim como outros progestogênios, pode ser administrado pelo esquema cíclico ou contínuo. Este último tem o objetivo de atrofiar o endométrio e, com isto, evitar o sangramento vaginal (Freitas et al, 1997).

O acetato de noretisterona é usado amplamente nas formas farmacêuticas cápsula e comprimido, devido à maior praticidade destas. No regime contínuo, a concentração necessária para a proteção endometrial é muito pequena, em torno de 0,5 a 1mg, mesmo sofrendo metabolismo de primeira passagem, como o 17 β -estradiol (Lubianca, 2004).

Atualmente a grande maioria dos autores recomenda o uso exclusivo de estrogênios para mulheres histerectomizadas, dado que o objetivo principal dos progestogênios é opor-se ao efeito proliferativo dos primeiros no endométrio. Alguns autores, no entanto, como Fonseca (2002), preconizam a utilização dos dois grupos de hormônios mesmo em mulheres histerectomizadas, alegando que se os estrogênios fossem administrados sem a oposição de um progestogênio eles teriam ação proliferativa contínua em qualquer outro tecido do organismo. Além disso, é sabido que os progestogênios agem reduzindo a síntese de receptores estrogênicos nas células, e, dessa maneira, segundo Fonseca (2002), controlariam o estímulo contínuo exercido pelos últimos.

Por outro lado, a adição de um progestogênio à estrogênio terapia pode influenciar negativamente no perfil lipídico, no metabolismo dos carboidratos e nos mecanismos de resistência vascular que eliminam os sintomas vasomotores (Fernandes et al, 2004). Os progestogênios podem, ainda, aumentar o risco de câncer de mama (Wannmacher; Lubianca, 2004).

Dessa forma, para mulheres com útero intacto é preconizada a adição de um progestogênio à estrogênio terapia, mas na menor dose possível capaz de oferecer proteção endometrial. Já para mulheres histerectomizadas o emprego de progestogênios, de uma maneira geral, pode ser considerado dispensável (Fernandes et al, 2004).

Como a dose do progestogênio (acetato de noretisterona) deve ser a mínima capaz de oferecer proteção endometrial contra o efeito proliferativo do estrogênio (17 β -estradiol), ela deverá ser proporcional à dose deste último (Lubianca, 2004). Já a dose do estrogênio deverá ser definida, com ajustes ao longo do tratamento, levando em conta o quadro clínico

da paciente. Os sintomas, portanto, são os principais indícios a serem seguidos na escolha e ajuste de doses (Freitas et al, 1997).

Com base no exposto, pode-se afirmar que os sintomas apresentados por mulheres no climatério refletem a resposta do tratamento farmacológico usado na THM. Assim, questiona-se a eficácia do medicamento manipulado, dado que médicos da cidade de Ijuí/RS constataram clinicamente que com a utilização do mesmo verifica-se, em algumas pacientes, ausência do efeito desejado, o que não ocorre com o uso do medicamento industrializado de mesma dosagem.

Diante disso, o principal objetivo do presente trabalho foi verificar os teores de 17 β -estradiol e acetato de noretisterona dissolvidos no medicamento manipulado e no medicamento industrializado, na tentativa de identificar as possíveis causas das diferentes respostas farmacológicas obtidas com os mesmos. Foram realizados, portanto, testes de dissolução segundo a USP 24 (2000) e leituras espectrofotométricas.

O teste de dissolução é um procedimento de controle de qualidade de grande importância, pois visa a demonstrar se o produto atende às exigências da monografia do medicamento. Ele determina a porcentagem de fármaco, tendo como base a dosagem declarada no rótulo do produto, liberada e dissolvida no meio de dissolução, dentro do período de tempo especificado na monografia, quando o mesmo é submetido à ação de aparelhagem específica e condições descritas oficialmente (Farmacopéia Brasileira 4, 1988).

A partir dos resultados do teste de dissolução tem-se, também, indicativos da biodisponibilidade do fármaco, pois para este ser biodisponível é necessário que ele esteja em seu lugar de absorção sob uma forma capaz de ser absorvida, ou seja, solubilizado (Gillies et al, 1986). Segundo Harvey et al (1998), os fatores que interferem na biodisponibilidade são: metabolismo hepático de primeira passagem; solubilidade do fármaco; instabilidade química (degradação por enzimas digestivas e instabilidade ao pH do ambiente gástrico) e natureza da formulação do medicamento (por exemplo, tamanho das

partículas e presença de excipientes que influenciem na dissolução do fármaco). Destes quatro fatores, os três últimos podem interferir nos resultados do teste de dissolução, posto que, como já mencionado, são indicativos da biodisponibilidade do fármaco.

Metodologia

As amostras utilizadas para a realização do presente estudo foram: comprimidos industrializados produzidos por dois laboratórios diferentes, referidos como comprimido 1 (do laboratório A) e comprimido 2 (do laboratório B); e cápsulas manipuladas em farmácia magistral. Tanto as cápsulas quanto os comprimidos continham a associação de 1mg de 17 β -estradiol e 0,5mg de acetato de noretisterona.

Determinação do teor dissolvido de acetato de noretisterona

Seguiu-se a metodologia analítica para o teste de dissolução apresentado na monografia do fármaco da USP 24 (2000). Esta metodologia, no entanto, foi adaptada para a realidade laboratorial, uma vez que a mesma preconizava a utilização de Clae (Cromatógrafo Líquido de Alta Pressão) e o laboratório não dispõe deste equipamento.

Assim sendo, utilizou-se aparelho dissolutor (Nova Ética modelo 299/6) a 100rpm, temperatura de 37°C e 500ml de meio de dissolução em cada recipiente. Este último, por sua vez, foi preparado utilizando-se lauril sulfato de sódio (LSS) a 0,02% (2:10.000) e ácido clorídrico a 1% (1:100) em água (USP 24, 2000).

Colocou-se as amostras cápsula manipulada e comprimidos 1 e 2 no meio de dissolução (em recipientes separados), e após o decorrer de 60 minutos, retirou-se 10ml de cada recipiente. Paralelamente, preparou-se uma solução padrão de igual concentração das amostras. Tanto a solução padrão quanto as amostras foram filtradas. O teste foi realizado em triplicata.

Com o espectrofotômetro (Metrolab modelo 1700V. 3.02C), sob luz UV, em comprimento de onda de 248nm, efetuou-se a leitura da absorbância do acetato de noretisterona, presente nas amostras e na solução padrão. Fez-se a média das três leituras para cada amostra de medicamento. Com os resultados obtidos, aplicou-se a equação de Lambert-Beer (Figura 2) e determinou-se o teor de substância ativa dissolvida em 60 minutos.

$$Ca = \frac{Aa}{Ap} x Cp$$

Figura 2: Equação de Lambert-Beer (Farmacopéia Brasileira 4, 1988, v. 2, p. 14.-4).

Onde:

Ca = Concentração da amostra

Aa = Absorbância da amostra

Ap = Absorbância do padrão

Cp = Concentração do padrão

Determinação do teor dissolvido de 17 β -estradiol

Da mesma forma que se procedeu para o acetato de noretisterona, determinou-se o teor dissolvido de 17 β -estradiol presente nas amostras cápsula manipulada e comprimidos 1 e 2. O meio de dissolução para este fármaco, no entanto, continha apenas LSS a 0,3% (3:1000) em água e o comprimento de onda com que se efetuou a leitura da absorbância desse hormônio foi de 205nm (USP 24, 2000).

Resultados e Discussão

Determinação do teor dissolvido de acetato de noretisterona

A solução padrão de concentração 2,5 μ g/ml apresentou absorbância de 0,245. Encontra-se na Tabela 1 a média dos valores de absorbância, o teor dissolvido de acetato de noretisterona em miligramas (mg) e em porcentagem (%), para cada uma das três amostras.

Tabela 1: Absorbância média e teor de acetato de noretisterona nas amostras

Amostra	Absorbância Média	Teor Dissolvido (mg)	Teor Dissolvido (%)
Comprimido 1	0,260	0,531	106,12
Comprimido 2	0,185	0,377	75,51
Cápsula manipulada	0,188	0,383	76,73

Fonte: resultados experimentais

De acordo com informações apresentadas na USP 24 (2000), não menos que 90% e não mais que 110% do fármaco deve estar dissolvido após ter-se realizado o teste de dissolução por 60 minutos. Para as amostras comprimido 2 e cápsula manipulada não houve liberação da quantidade mínima de acetato de noretisterona preconizada (90%), sendo 75,51% a média de teor dissolvido para a amostra comprimido 2 e 76,73% a média de teor dissolvido para a amostra cápsula manipulada. Para a amostra comprimido 1 o resultado foi satisfatório. Em 60 minutos ocorreu a dissolução de 106,12% do fármaco, portanto dentro dos limites preconizados pela USP 24 (2000).

De acordo com a Farmacopéia Brasileira 3 (1977) e a British Pharmacopeia (2001), o acetato de noretisterona é um pó praticamente insolúvel em água. Pode-se afirmar, então, que uma possível causa para o baixo teor dissolvido desse fármaco, em duas das três amostras de medicamentos analisadas, deu-se devido à baixa solubilidade do mesmo no meio de dissolução, uma vez que este era aquoso. É evidente que o LSS presente nesse meio auxiliou na solubilização do fármaco, por ser um agente solubilizante (Fonseca; Prista, 2000), porém uma quantidade significativa de acetato de noretisterona pode, ainda, ter permanecido insolúvel. A amostra comprimido 1 apresentou resultados satisfatórios, possivelmente devido à presença de LSS na sua formulação.

Seguindo esta hipótese, o acetato de noretisterona não seria totalmente biodisponibilizado quando administrado às amostras comprimido 2 e cápsula manipulada, dado que a biodisponibilidade depende da solubilização do fármaco (Gillies et al, 1986; Harvey et al, 1998), e a absorção é limitada pela dissolução (Consigliere et al, 2000). Já quando administrado a amostra comprimido 1, no que diz respeito à liberação e solubilização do fármaco, não haveria problemas de biodisponibilidade.

Determinação do teor dissolvido de 17 β -estradiol

A solução padrão de concentração 5 μ g/ml apresentou absorbância de 0,553. Os valores médios de absorbância, teor dissolvido de 17 β -estradiol em miligramas (mg) e em porcentagem (%), para cada uma das três amostras, encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2: Absorbância média e teor de 17 β -estradiol nas amostras

Amostra	Absorbância Média	Teor Dissolvido (mg)	Teor Dissolvido (%)
Comprimido 1	0,625	1,130	113,01
Comprimido 2	0,627	1,134	113,38
Cápsula manipulada	0,480	0,859	86,80

Fonte: resultados experimentais

De acordo com a monografia do fármaco na USP 24 (2000), a quantidade mínima liberada desse princípio ativo deve ser de 90%, enquanto que a quantidade máxima preconizada é de 115%. Para as amostras comprimidos 1 e 2, o teor de 17 β -estradiol dissolvido encontrou-se dentro dos parâmetros estabelecidos oficialmente, sendo 113,01% a média para a amostra comprimido 1 e 113,38% para a amostra comprimido 2. Por outro lado, com a amostra cápsula manipulada, obteve-se um teor de 17 β -estradiol dissolvido inferior ao preconizado pela USP 24 (2000), sendo liberado apenas 86,80% do fármaco. Observa-se também que a diferença no teor de princípio ativo dissolvido entre a cápsula manipulada e os comprimidos industrializados é de aproximadamente 26%.

Segundo a British Pharmacopéia (2001), o 17 β -estradiol, assim como o acetato de noretisterona, é um pó praticamente insolúvel em água. Esta característica, no entanto, não deve ter interferido nos resultados do teste de dissolução, pois a concentração de LSS presente no meio de dissolução era 15 vezes maior que aquela utilizada para os testes com o acetato de noretisterona.

Outro fato que indica que o LSS solubilizou todo 17 β -estradiol presente nas amostras refere-se ao bom resultado apresentado pela amostra comprimido 2. Esta não apresentava agente solubilizante em sua fórmula e, desta forma, a solubilização do fármaco deveu-se, exclusivamente, ao LSS presente no meio de dissolução. Assim sendo, possivelmente

não foi por falta de solubilidade que a amostra cápsula manipulada apresentou resultado inferior ao preconizado.

Os processos de manipulação devem ser realizados com extremo cuidado, haja vista que um dos objetivos consiste em minimizar as perdas de fármacos, dado que por menor que seja a perda, ela sempre existirá. No caso de cápsulas manipuladas contendo 17 β -estradiol, essa situação torna-se ainda mais complicada, pois cada uma delas apresenta apenas 1mg deste hormônio e, portanto, mesmo que a perda seja mínima, pode representar uma significativa alteração na quantidade final do fármaco. Dessa forma, a perda de 17 β -estradiol no processo de manipulação pode ser a causa para o baixo teor dissolvido na amostra cápsula manipulada.

Outra possível causa para o baixo teor dissolvido observado pode ser devido à complexação do 17 β -estradiol com a gelatina da cápsula. Esta complexação certamente interferiria nos resultados do teste de dissolução, dado que o composto formado poderia precipitar, ficar retido no filtro ou limitar a capacidade do fármaco de absorver a energia eletromagnética luminosa produzida no espectrofotômetro. Além disso, caso realmente tenha ocorrido a complexação do fármaco, este ficaria impossibilitado de realizar sua ação terapêutica.

Apesar de a amostra cápsula manipulada apresentar teor dissolvido de 17 β -estradiol próximo do limite inferior especificado oficialmente (90%), verificou-se que esse teor encontra-se bem abaixo do verificado nas amostras comprimido 1 e 2 (diferença de aproximadamente 26%). Esta diferença pode ser o motivo pelo qual os efeitos esperados com o uso de cápsulas manipuladas não são alcançados em algumas mulheres, enquanto que quando as mesmas utilizam comprimidos industrializados esses efeitos são atingidos. Essas mulheres, possivelmente, possuem um nível sérico de 17 β -estradiol muito baixo ou apresentam metabolismo de primeira passagem capaz de degradar rapidamente o 17 β -estradiol (fatores farmacogenéticos). Com isto, o teor desse princípio ativo encontrado nas cápsulas pode não ter sido suficiente para causar efeitos benéficos a estas mulheres.

Essa situação é extremamente difícil de ser avaliada, dado que o nível sérico de 17 β -estradiol em mulheres no período climatérico varia muito (Fonseca, 2002; Soares; Cohen, 2001). Algumas mulheres podem apresentar o nível sérico desse hormônio quase a zero, necessitando de doses, geralmente, próximas a 2mg, e outras podem possuir este nível bem mais elevado, não necessitando da THM.

Conclusão

Dada principalmente a grande diferença no teor dissolvido de 17 β -estradiol entre a amostra cápsula manipulada e as amostras comprimidos 1 e 2, conclui-se que a primeira pode, realmente, não causar os efeitos terapêuticos esperados em algumas mulheres, enquanto que com a utilização das amostras comprimido 1 e 2 estes efeitos podem ser alcançados.

A determinação do teor de fármaco dissolvido foi de suma importância, pois indicou a existência de possíveis deficiências na formulação dos medicamentos, erros no processo de manipulação ou reações de complexação da gelatina da cápsula com a substância ativa. Dessa forma, recomenda-se que as farmácias magistrais façam controles mais rigorosos do processo de manipulação para que as perdas de fármacos sejam minimizadas. Além disso, é necessário que as mesmas realizem estudos sobre a utilização de adjuvantes técnicos, visto que a ausência destes pode interferir na biodisponibilidade do fármaco e, portanto, na eficácia do produto. No caso dos hormônios acetato de noretisterona e 17 β -estradiol, é de fundamental importância a adição de um agente solubilizante como LSS à formulação do medicamento, pois estes dois fármacos são praticamente insolúveis em água e precisam de um adjuvante que auxilie na solubilização no meio gastrointestinal (aquoso), possibilitando, dessa forma, a absorção destes pelo organismo e, logo, a obtenção de seus efeitos terapêuticos.

Além disso, são necessários mais testes experimentais nesta área para que se comprove ou não a complexação do 17 β -estradiol com a gelatina da cápsula, pois, caso esta hipótese se confirme, este

fármaco somente deverá ser administrado em outras formas farmacêuticas, como comprimidos, adesivos e géis.

Referências

- BRITISH Pharmacopeia. London: The Stationery Office, 2001.
- CARDOSO, E. A.; MENDES, N. S.; CAPARELI, G. C.; CUNHA, I. P. A.; CARVALHO, J. F.; TEIXEIRA, P. L. et al. Terapia de Reposição Hormonal. In: *Med Students: o primeiro site médico do Brasil*. [S.l.: s.n.]. [200-?]. Disponível em: <http://www.medstudents.com.br/artigo_conteúdo.asp?mnu=regid=537>.
- CHUERY, C. S.; BAGNOLI, V. R.; FONSECA, A. M.; PARELLADA, C. I. . Hormonioterapia na Menopausa. In: *Portal de Ginecologia*. [S.l.: s.n.], 2006. Disponível em: <<http://www.portaldeginecologia.com.br/modules.php?name=News&file=article&sid=262>>.
- CLAPAUCH, R.; ATHAYDE, A.; MEIRELLES, M. R.; WEISS, R. V.; PARDINI, D. P.; LEÃO, S. M. et al. Terapia hormonal da menopausa: posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da SBEM em 2004. In: *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. São Paulo, v. 49, n. 3, jun. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302005000300018&lng=pt&nrm=iso>.
- CONSIGLIERE, V.; STORPIRTIS, S.; FERRAZ, H. Aspectos farmacêuticos relacionados à biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 23-41, 2000.
- CONSENSO em TH. *J N Coll Physicians Edinb*. [S.l.: s.n.], n. 13, 2004.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 3. ed. São Paulo: Andrei, 1977.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed. Parte I. São Paulo: Atheneu, 1988.
- FERNANDES, C. E.; FERREIRA, A. S.; MELO, N. R.; PEIXOTO, S. *Terapêutica hormonal no climatério feminino: onde estamos e para onde vamos?*. São Paulo: Segmento, 2004.
- FREITAS, F.; WENDER, C. O.; CASTRO, A. S. Climatério. In: FREITAS, F.; MENKE, C. H.; RIVOIRE, W.; PASSOS, E. P. *Rotinas em ginecologia*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 1997. p. 327-342.
- FREITAS, F.; WENDER, C. O.; CASTRO, A. S.; MATTIELLO, S. Climatério. In: FREITAS, F.; MENKE, C. H.; RIVOIRE, W.; PASSOS, E. P. *Rotinas em ginecologia*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. p. 453-463.
- FONSECA, A.; PRISTA, L. N. Produtos, medicamentos e suas características. In: _____. *Manual de terapêutica dermatológica e cosmetologia*. São Paulo: Roca, 2000. p. 265-413.
- FONSECA, S. Terapia de reposição hormonal: o óbvio é desvendado. *Revista Anfarmag*, [S.l.], n. 38, p. 56-61, 4. sem. 2002.
- GILLIES, H. C. et al. Absorção e biodisponibilidade das drogas. In: _____. *Farmacologia clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. p. 29-45.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Fisiologia feminina antes da gravidez e os hormônios femininos. In: _____. *Tratado de fisiologia médica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 869-882.
- HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. C.; MYCEK, M. J. Absorção, distribuição e eliminação de fármacos. In: _____. *Farmacologia ilustrada*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 1998. p. 1-18.
- LUBIANCA, J. N. Terapia de reposição hormonal na menopausa. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, B. C. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 644-664.
- MAGALHÃES, M. N.; MAIA, H. F. Estrogênio e progestogênios. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 844-850.
- MENOPAUSAL Hormone Use: Questions and Answers. In: *National Cancer Institute*. [S.l.: s.n.]. 2003. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/newcenter/estrogenplus>>.
- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. O sistema reprodutor. In: _____. *Farmacologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 363-376.
- REIS, R. F.; MELO, N. R.; VEZZOZO, D. P.; MEIRELLES, E. S.; HALPERN, A. Composição corpórea, distribuição de gordura e metabolismo de

repouso em mulheres histerectomizadas no climatério – há diferenças de acordo com a forma da administração do estrogênio?. In: *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 44, n. 2, abr. 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302000000200013&lng=em&nrm=isso>.

SOARES, C. N.; COHEN, L. S. The perimenopause, depressive disorders, and hormonal variability. In: *São Paulo Med. J.* São Paulo, v. 119, n. 2, mar. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802001000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=en>.

SPRITZER, P. M.; OSORIO, M. C. Hormônios sexuais no climatério. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 561-565.

WANNMACHER, L.; LUBIANCA, J. N. Terapia de reposição hormonal na menopausa: evidências atuais. *Uso racional de medicamentos: temas relacionados*. Brasília, v. 1, n. 6, maio 2004.

USP 24/United States Pharmacopeia & National Formulary. 24. ed. Rockville. The States Pharmacopeial Convention, jan. 2000.