

**Simposio Servier**

**Calidad de Vida de la Mujer en el  
Climaterio**

**Manuel Neves-e-Castro, MD**

*(Lisboa, Portugal)*

**Abril 2003**

**Buenos Aires**

**Tratamentos Hormonais  
após a menopausa  
(THM)**

**vs.**

**Terapêutica Hormonal  
de Substituição  
(THS)**

***Conceitos***

# Estrogéneos

# Estrogéneos

- . Têm os efeitos farmacológicos desejados**

# Progestagéneos

# Progestagêneos

- Efeitos sistêmicos anti estrogênicos

# Progestagéneos

- Efeitos sistémicos anti estrogénicos
- Necessários apenas para a protecção do endométrio

# Esquemas de Administração



# Esquemas de Administração

Estrogéneos (*histerectomizadas*)

# Esquemas de Administração

Estrogéneos (*histerectomizadas*)  
Estrogéneos + progestagéneos

# Esquemas de Administração

Estrogéneos (*histerectomizadas*)

Estrogéneos + progestagéneos  
- *combinado contínuo*

# Esquemas de Administração

Estrogéneos (*histerectomizadas*)

Estrogéneos + progestagéneos

- *combinado continuo*

- *sequencial*

# Mecanismos de acção dos estrogéneos

# Mecanismos de acção dos estrogéneos

Receptor  $\alpha$

Receptor  $\beta$

# Mecanismos de acção dos estrogéneos

Receptor  $\alpha$

Receptor  $\beta$

Efeitos

# Mecanismos de acção dos estrogéneos

Receptor  $\alpha$

Receptor  $\beta$

**Efeitos**

Genómicos



# Mecanismos de acção dos estrogéneos

Receptor  $\alpha$

Receptor  $\beta$

**Efeitos**

Genómicos

Não genómicos

# Fisiologia da Secreção dos estrogéneos

# Fisiologia da Secreção dos estrogéneos

- **Pulsátil** (*consequência da secreção pulsátil de GnRH, FSH e LH*)

# Objectivos da pulsatilidade

- melhorar a activação do complexo E + R

# Objectivos da pulsatilidade

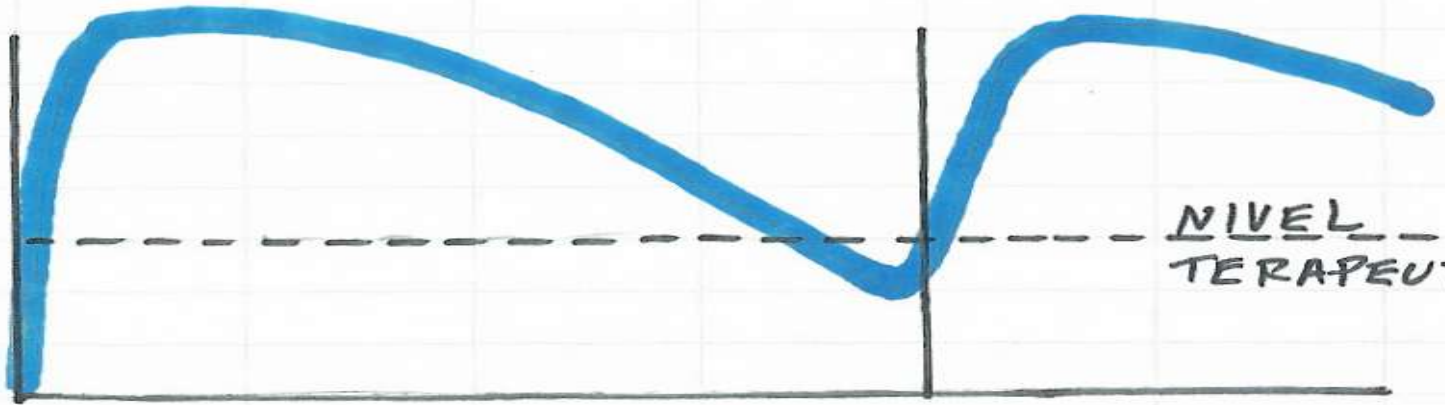
- melhorar a activação do complexo E + R
- melhorar a regeneração do Re

0h

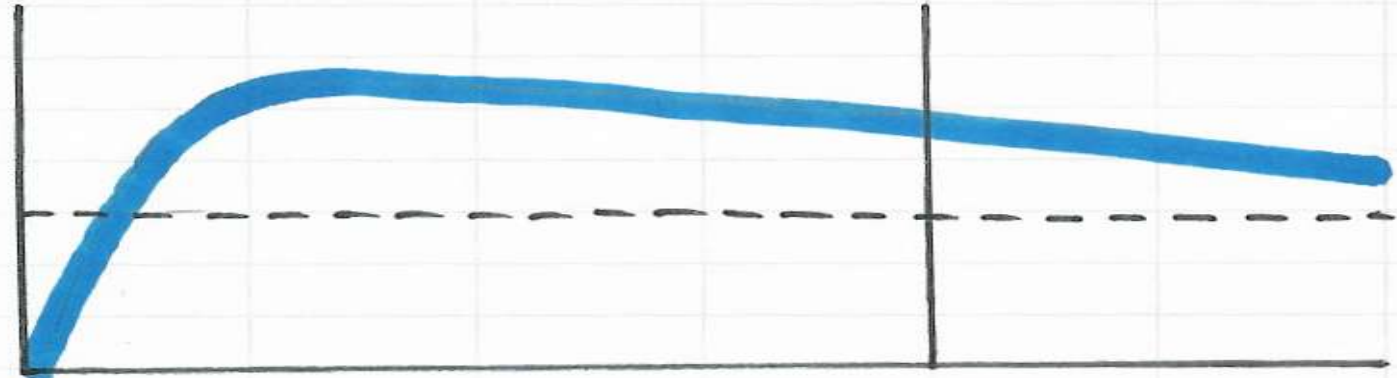
24h

ORAL

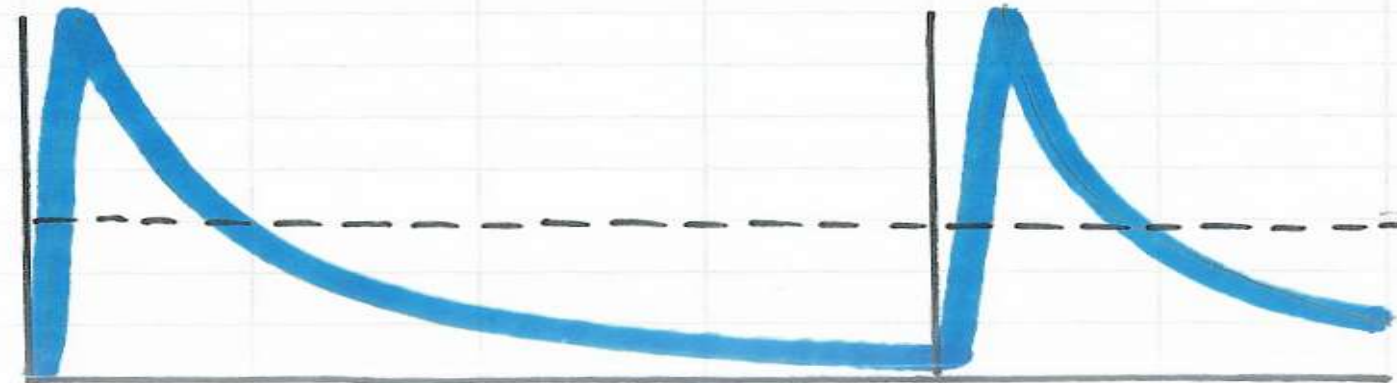
NIVEL  
TERAPEUTICO



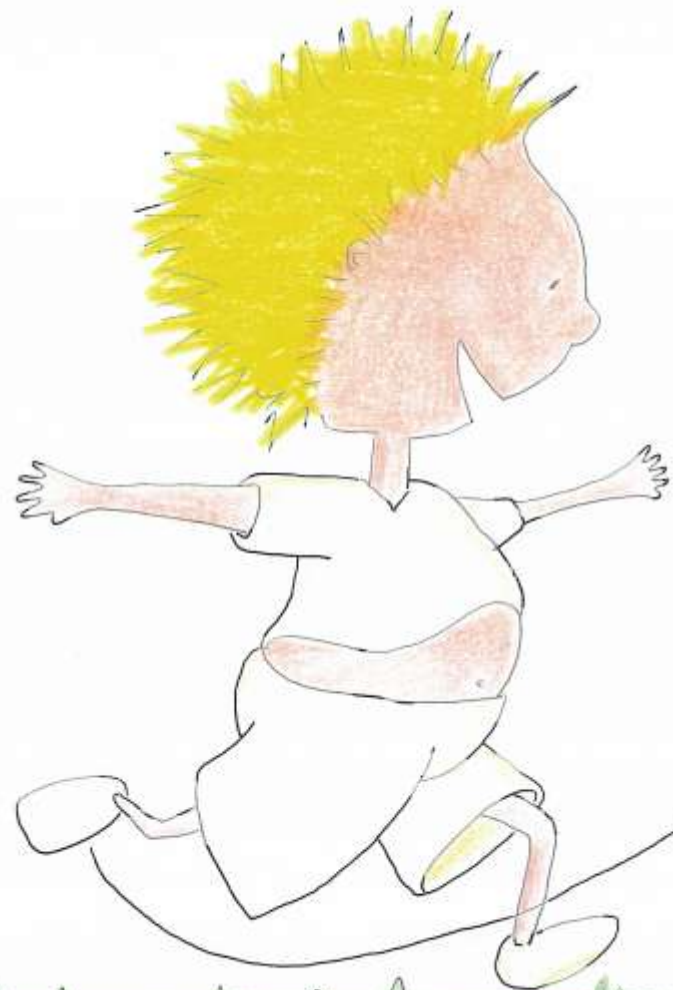
TRANS  
DERMICO



INTRA  
NASAL









# Níveis terapêuticos

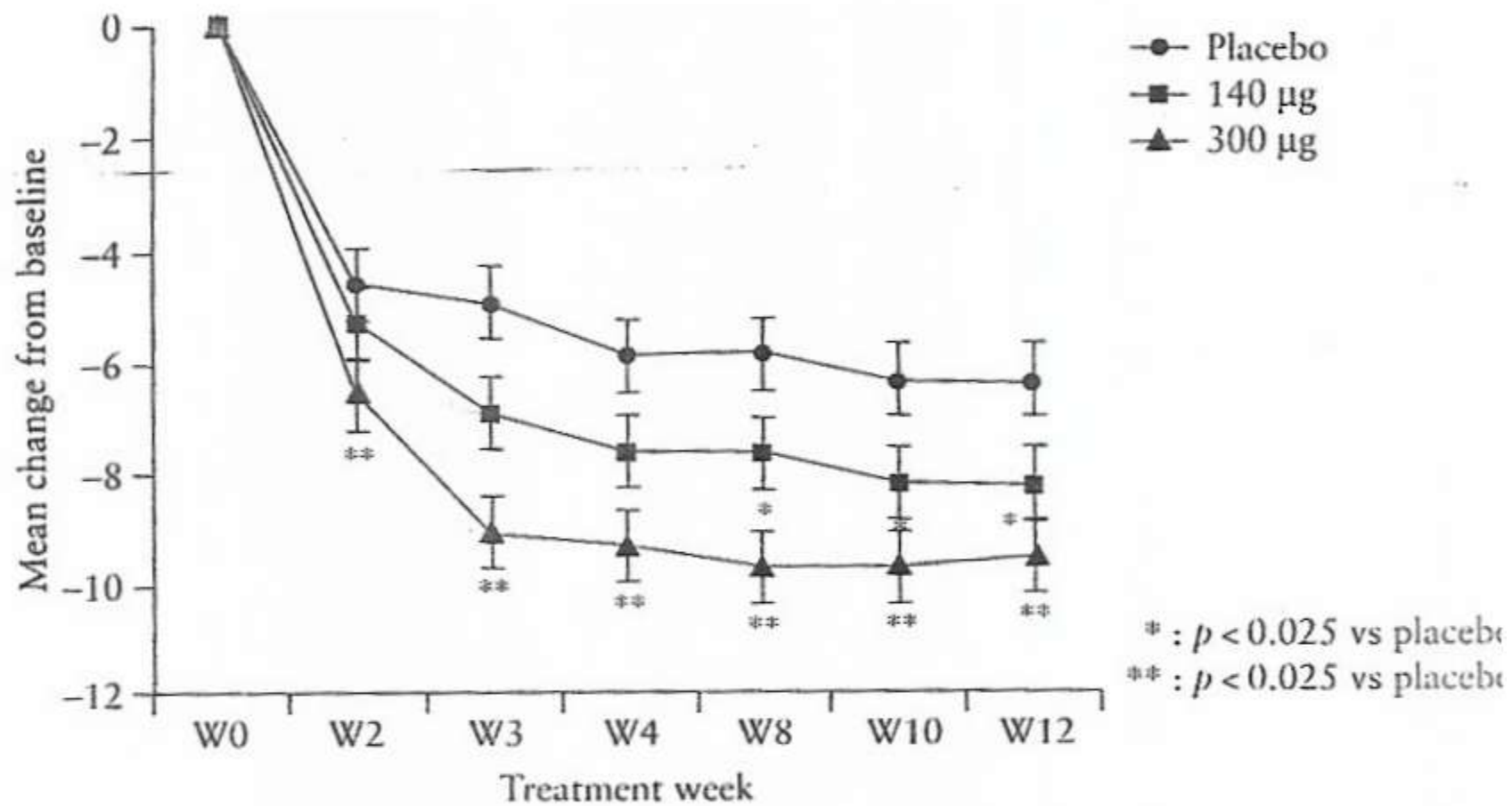
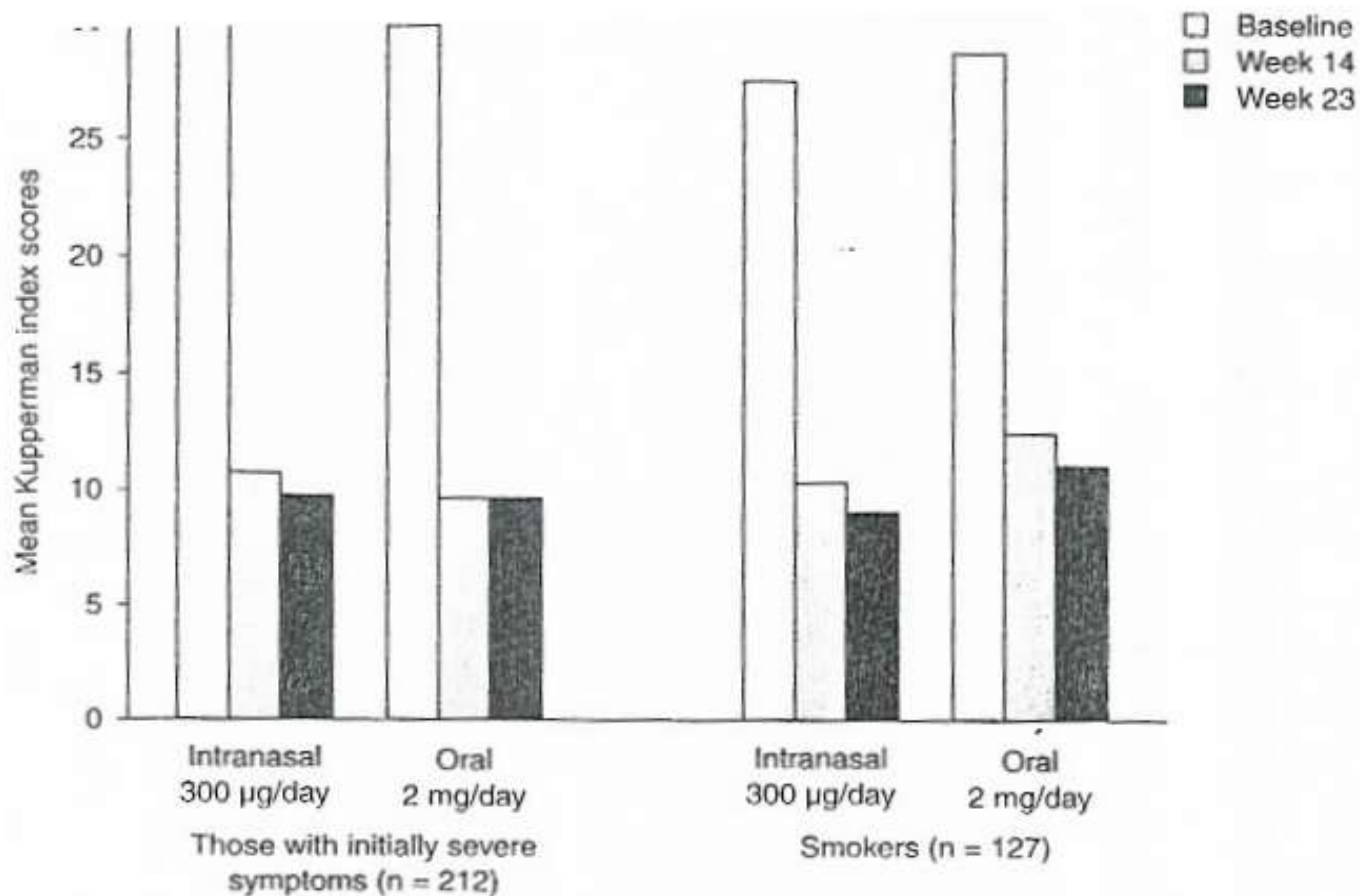


Figure 1 Mean change from baseline in number of moderate to severe vasomotor symptoms per day b

# Equivalências da via intranasal com a via sistêmica

# **Eficácia Clínica da via intranasal**

**Idêntica à das outras vias**



Effects of estradiol-intranasal (INE) on climacteric symptoms. Effects of INE 300 µg/day on Kupperman index scores in comparison with oral estradiol (OE) 2 mg/day after 14 and 23 weeks' administration to a subgroup of postmenopausal women with initial symptoms (>7 hot flushes/day at baseline) and postmenopausal women who were smokers. Results are from a double-blind, randomised, multicentre trial.<sup>[20]</sup> Dosages of INE could be modified to 150, 450 or 600 µg/day at week 14 but most patients (78%) continued to receive 300 µg/day. INE was as effective as OE in both subgroups of patients ( $p = 0.01$  or  $< 0.001$  for between-group tests).

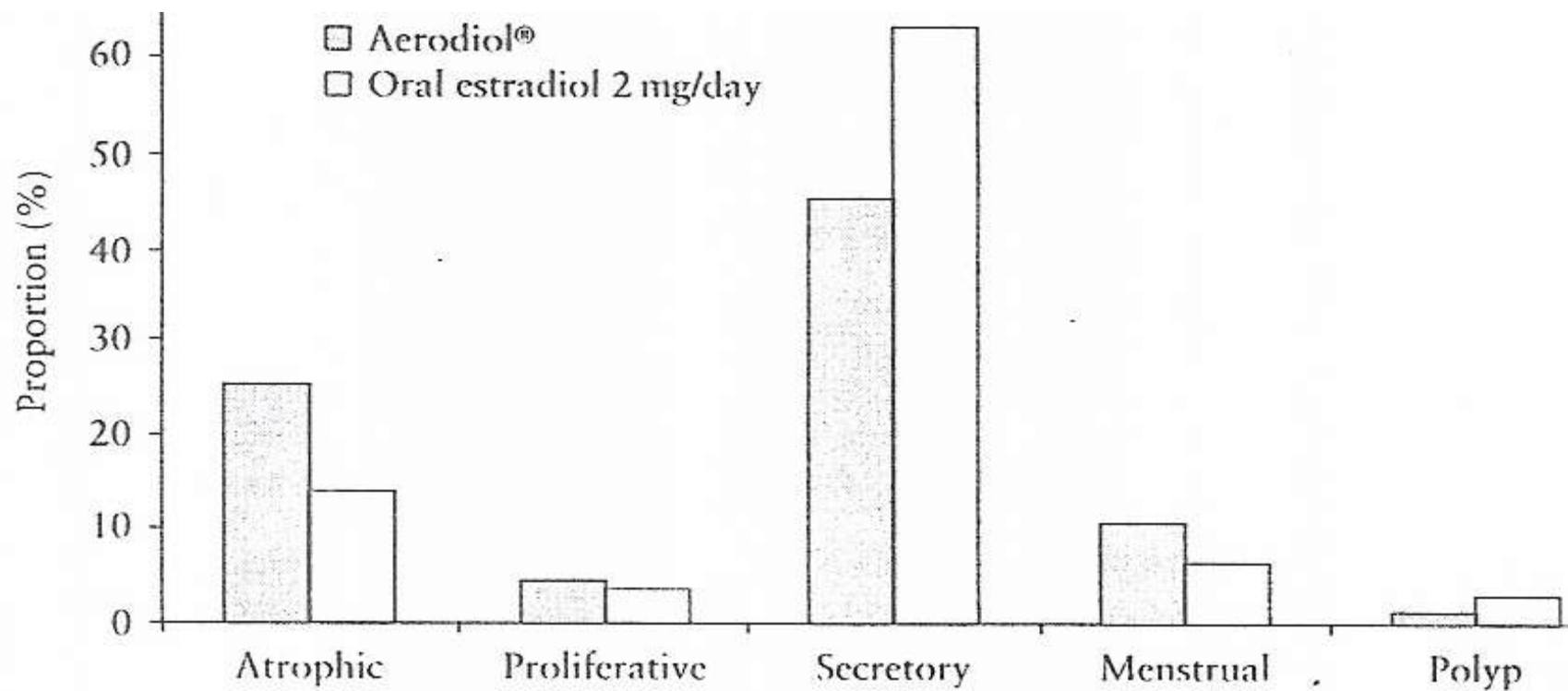
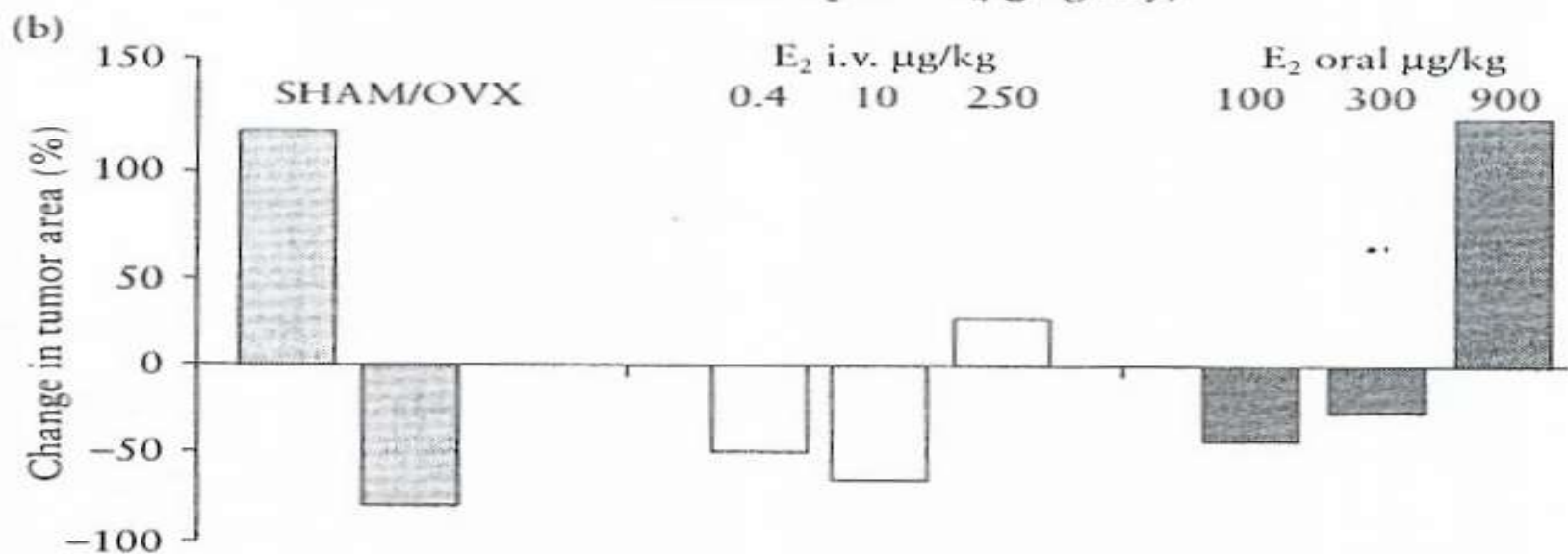
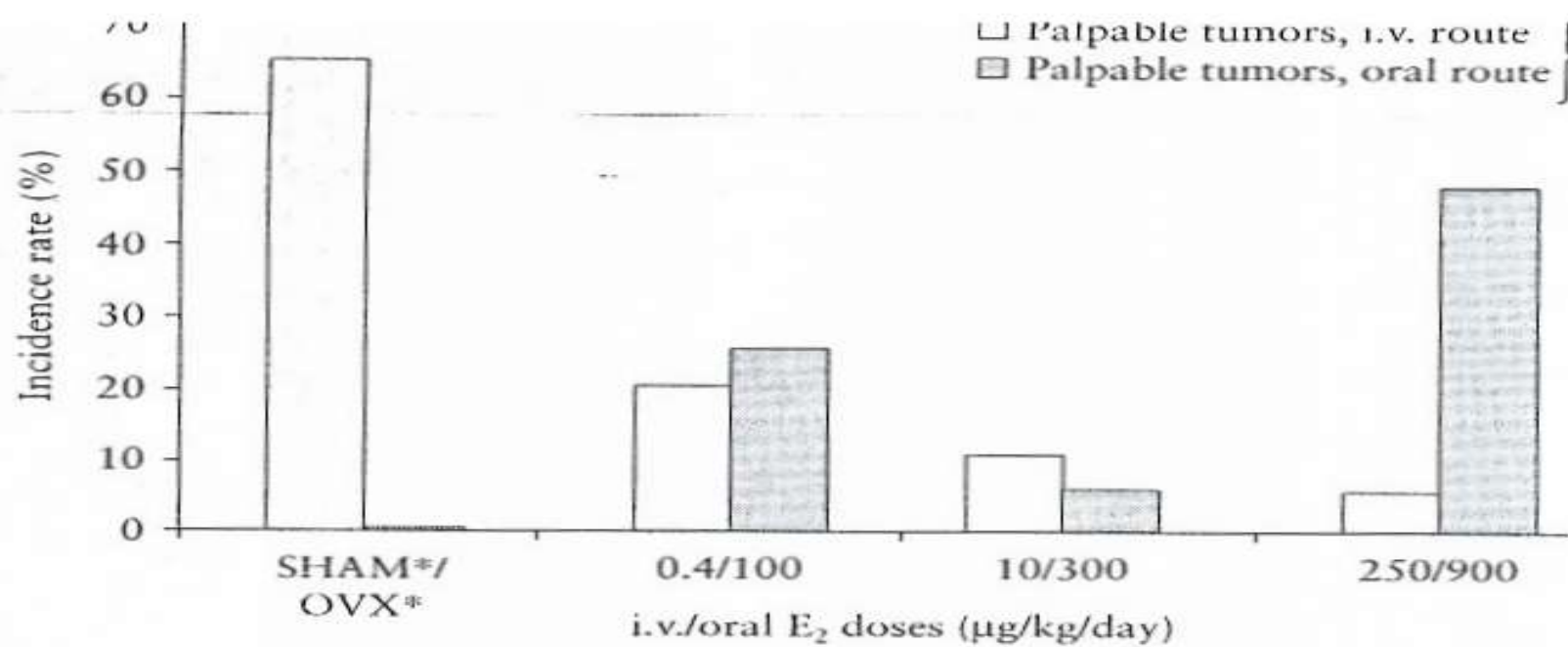


Figure 1 Endometrial histology after 6 months of estrogen treatment cyclically combined with dy (10 mg/day)

# Estudos Experimentais



**Figure 2** (a) Incidence of mammary tumors after 5 months of estrogen treatment following benz(a)anthracene (DMBA) administration; (b) change in tumor growth after 8 weeks of estrogen treatment following having appeared 15 weeks after DMBA administration. SHAM, Sham-operated; OVX, ovariectomy; i.v., intravenous; \*controls not treated; \*\*statistical difference between routes.

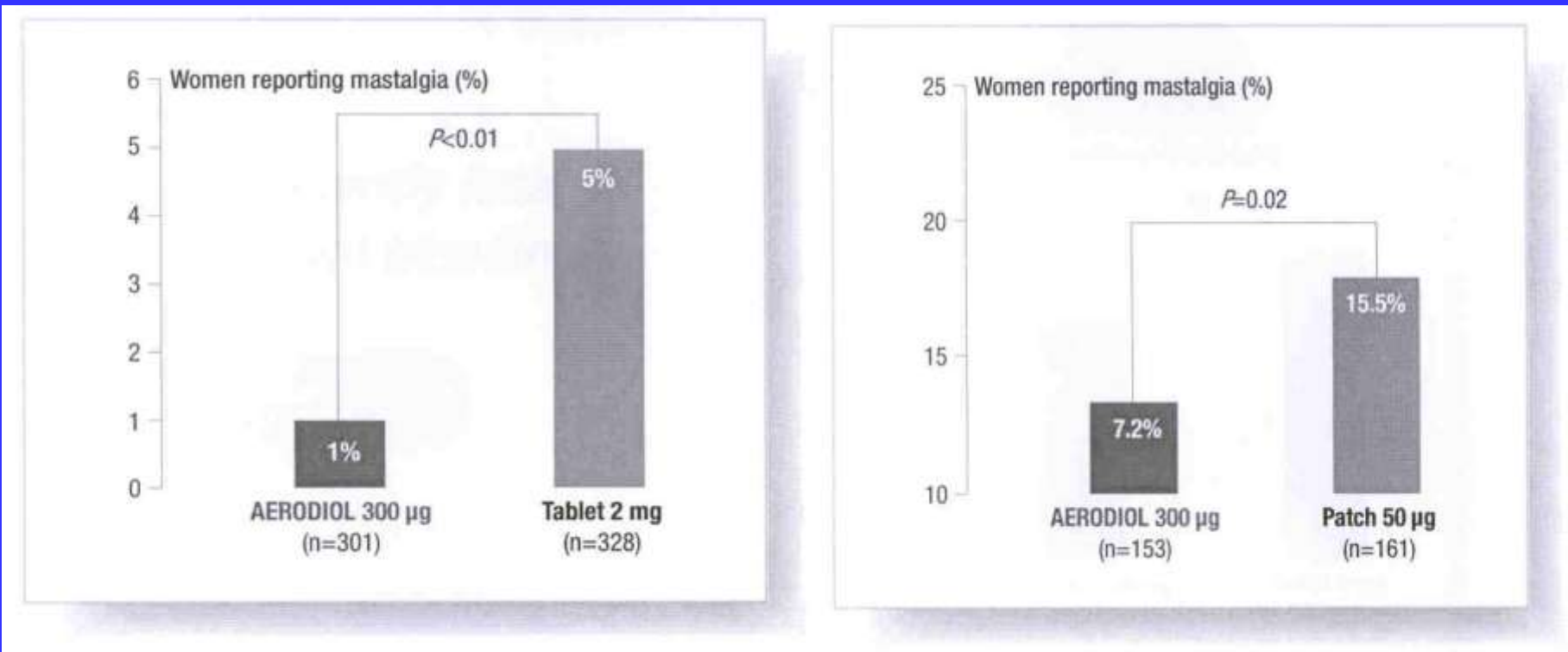


# Estudos clínicos comparativos

Menos mastalgias - a tradução clínica do mecanismo de ação

*Intranasal vs Oral*

*Intranasal vs Transdérmica*



Ref:

1. Mattson LA, Christiansen C, et al. Clinical equivalence of intranasal 17B-estradiol for postmenopausal symptoms. *AM J Obstet Gynecol.* 2000; 18:545-552.
2. Studd J, Pomel B, et al. Efficacy and acceptability of intranasal 17 B-estradiol for menopausal symptoms. *LANCET* 1999;353:1574-1578.
3. Lopes P, Merkus HM, et al. Randomized comparison of intranasal and transdermal estradiol. *Obstet Gynecol.* 2000;96:906-912

# Via intranasal

## Esquemas de terapeutica

# Via intranasal

# Esquemas de

# terapeutica

## Diária (sem P)

# Via intranasal

## Esquemas de terapêutica

Diária (sem P)

Diária (com P: CC ou sequencial)

# **Via intranasal**

## **Esquemas de**

### **terapeutica**

**Diária (sem P)**

**Diária (com P: CC ou sequencial)**

**Diária (com DIU medicado)**

# Conclusões

# Conclusões

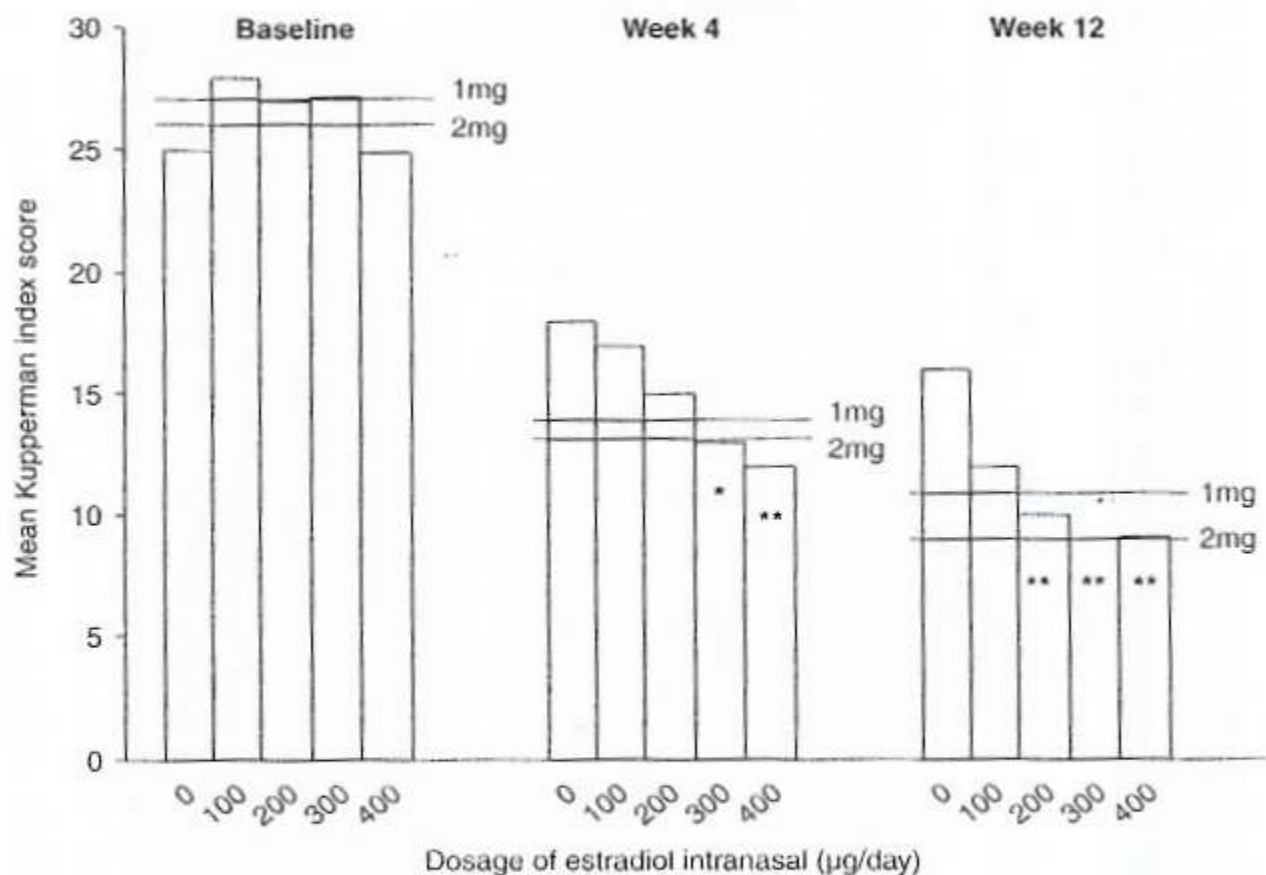
Via intranasal

# Conclusões

## Via intranasal

1. tem eficácia clínica, equivalente às outras vias, nos sintomas vasomotores.



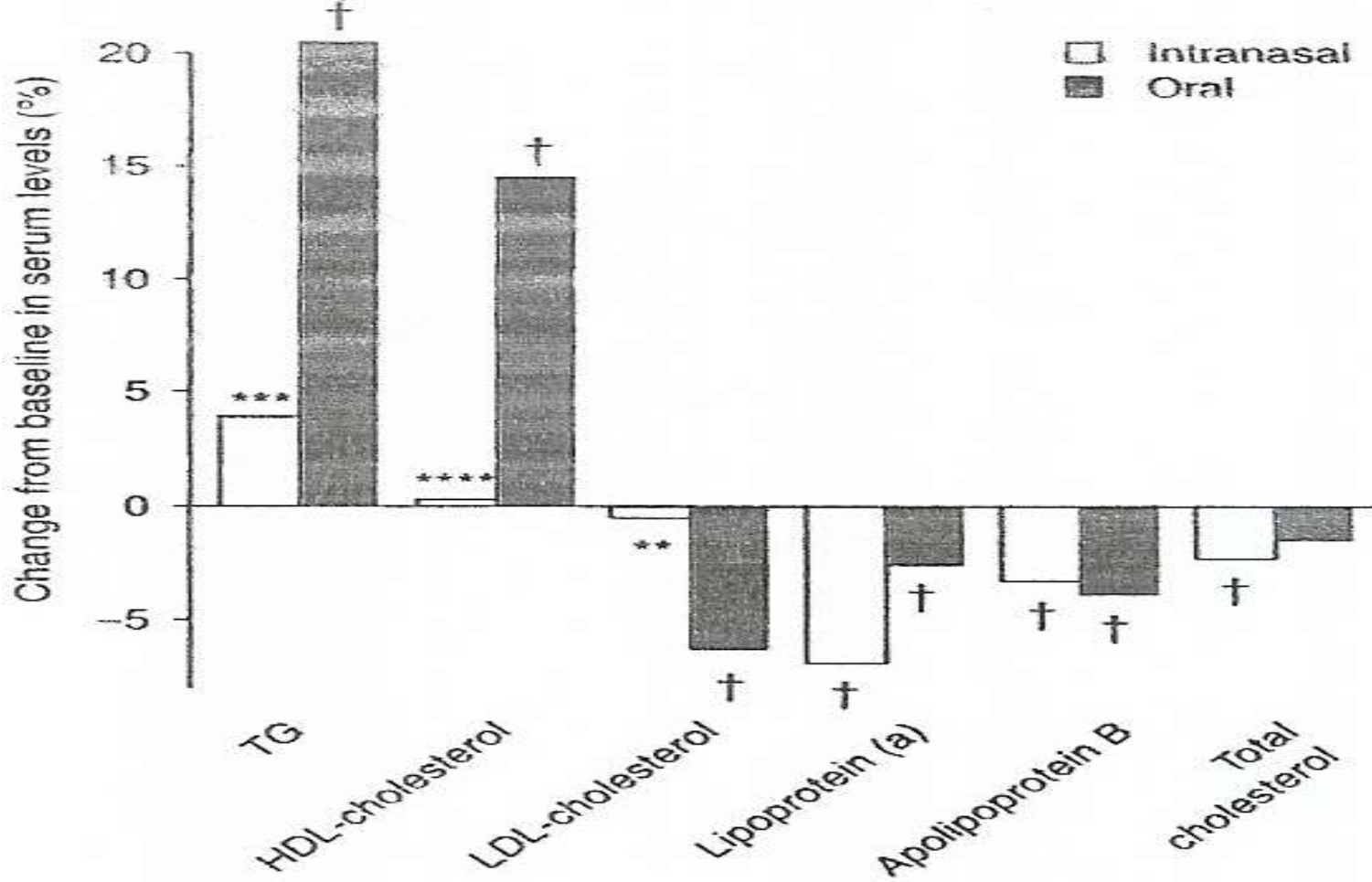


Effect of estradiol-intranasal 100 (n = 58), 200 (n = 62), 300 (n = 53) or 400 (n = 61) µg/day, estradiol oral 1 (n = 65) or 2 (n = 65) mg/day, or placebo (n=60) on the Kupperman index in postmenopausal women (reprinted with permission from Elsevier Science: *The Lancet*, 1999; 353: 1574-1578<sup>[10]</sup>). Horizontal lines represent mean values for oral estradiol while the vertical bars represent mean values from women who received intranasal estradiol or placebo. Values differing from placebo at each time point are indicated by \* p = 0.05, \*\* p = 0.01 (multiple pairwise comparisons).

# Conclusões

## Via intranasal

1. tem eficácia clínica, equivalente às outras vias, nos sintomas vasomotores.
2. tem efeitos metabólicos equivalentes às outras vias (lipídios e osso)



**Fig. 1.** Effects of estradiol-intranasal (INE) on serum lipid levels. Effects of INE 300  $\mu\text{g}/\text{day}$  on serum lipid levels in comparison with oral estradiol 2 mg/day after 24 weeks' treatment in 120 postmenopausal women. Results are from a double-blind, randomised, multicentre trial.<sup>[20]</sup> Dosages of INE could be modified to 150, 450 or 600  $\mu\text{g}/\text{day}$  at week 14 but most patients (78%) received 300  $\mu\text{g}/\text{day}$ . All values are means except for lipoprotein(a) levels which are medians. HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; TG = triglyceride; †  $p < 0.05$  vs baseline; \*\*  $p = 0.025$ , \*\*\*  $p = 0.006$ , \*\*\*\*  $p < 0.001$  intranasal vs oral.

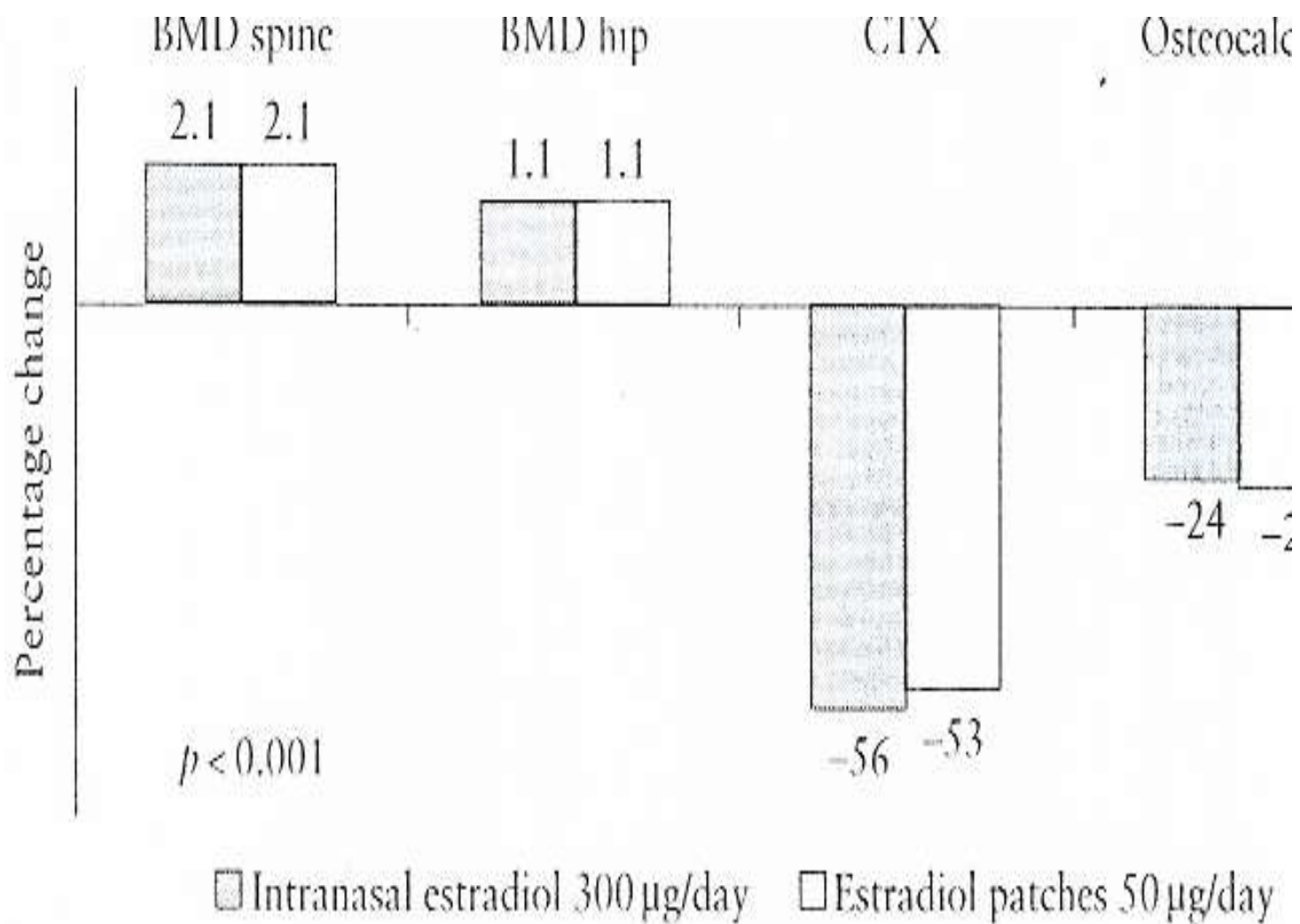


Figure 2 Bone mineral density (BMD) and bone metabolism markers after intranasal es

# Conclusões

## Via intranasal

1. tem eficácia clínica, equivalente às outras vias, nos sintomas vasomotores.
2. tem efeitos metabólicos equivalentes às outras vias (lipídios e osso)
3. é mais fisiológica porque semelhante à secreção pulsátil dos estrogénios

# Conclusões

## Via intranasal

1. tem eficácia clínica, equivalente às outras vias, nos sintomas vasomotores.
2. tem efeitos metabólicos equivalentes às outras vias (lipídios e osso)
3. é mais fisiológica porque semelhante à secreção pulsátil dos estrogénios
4. pode ter menos efeitos secundários

# Conclusões

## Via intranasal

1. tem eficácia clínica, equivalente às outras vias, nos sintomas vasomotores.
2. tem efeitos metabólicos equivalentes às outras vias (lipídios e osso)
3. é mais fisiológica porque semelhante à secreção pulsátil dos estrogénios
4. pode ter menos efeitos secundários
5. pode ser mais eficaz ao nível do SNC

# Conclusões

## Via intranasal

1. tem eficácia clínica, equivalente às outras vias, nos sintomas vasomotores.
2. tem efeitos metabólicos equivalentes às outras vias (lipídios e osso)
3. é mais fisiológica porque semelhante à secreção pulsátil dos estrogénios
4. pode ter menos efeitos secundários
5. pode ser mais eficaz ao nível do SNC
6. é bem aceite pelas mulheres



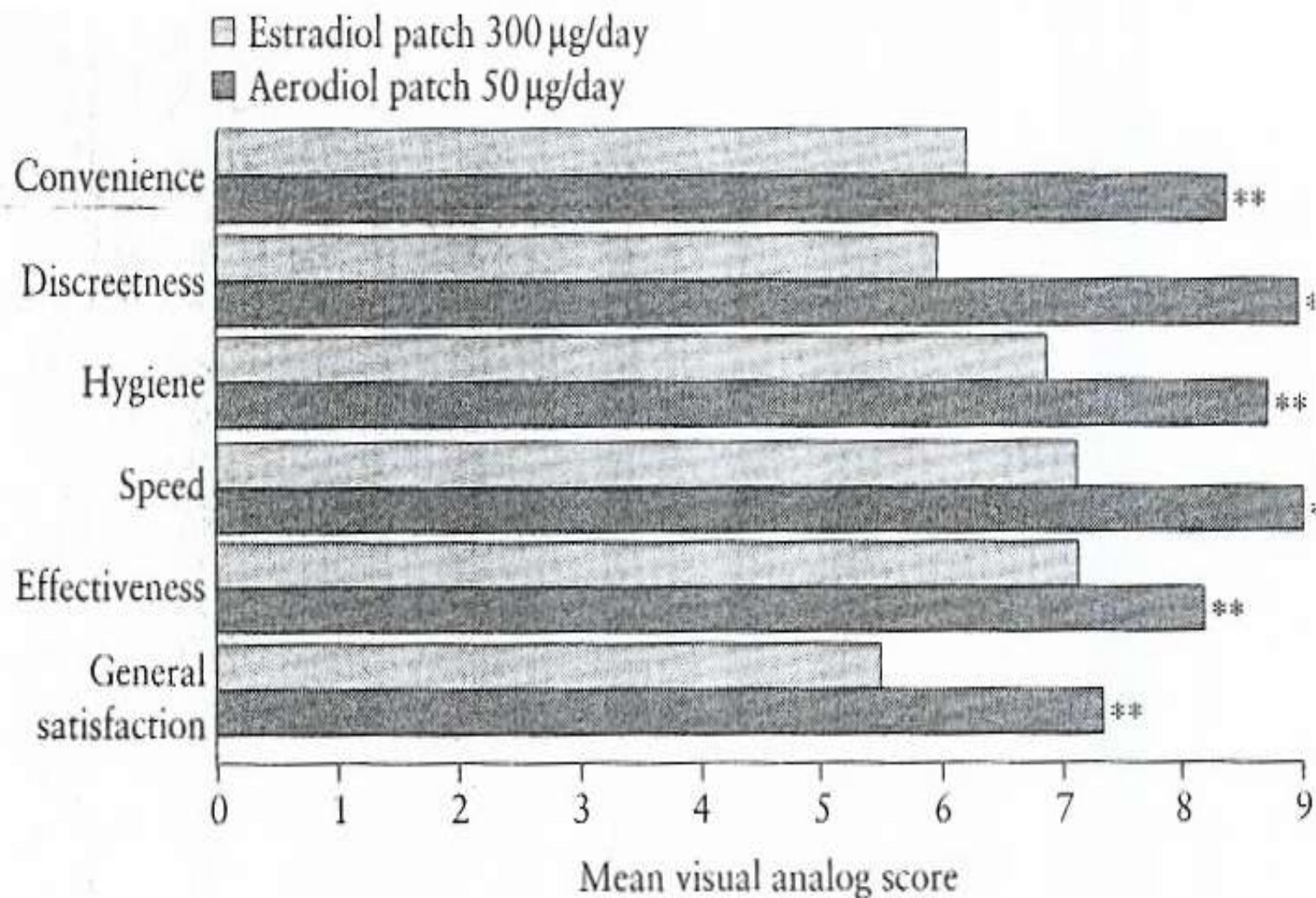


Figure 1 Patient satisfaction: comparison of intranasal ( $n = 175$ ) and transdermal ( $n = 165$ ) est systems using visual analog scale-based questionnaire. \*\* $p < 0.001$ , comparison with estradiol patch



# SEASON of CHAMPIONS



TEAM

**NOR.**

**INDIA**

**NOR.**

2	1	2	3	0	1	0
0	0	0	0	2	0	0

1	1
7	6

**COACH**

000020

70 6



Centre for Sports  
and Physical Education  
University of Kerala

Centre for Sports  
and Physical Education  
University of Kerala





