

Estudos farmacocinéticos do enantato de estradiol em mulheres na menopausa

Pharmacokinetic studies of estradiol enantate in menopausal women

J. C. M. Wiemeyer¹
M. Fernandez¹
C. L. Sagasta¹
J. A. Moguilevsky²

UNITERMOS: contraceptivos injetáveis; níveis séricos de estradiol; enantato de estradiol, farmacocinética clínica; Perlutal®; Topasel®

KEY - WORDS: contraceptives, injectable; estradiol, serum levels; estradiol enantate, clinical pharmacokinetics; Perlutal®, Topasel®

WIEMEYER JCM, FERNANDEZ M, SAGASTA CL & MOGUILVSKY JA – Estudos farmacocinéticos do enantato de estradiol em mulheres na menopausa. J bras Ginec, 97 (9): 497-501, 1987.

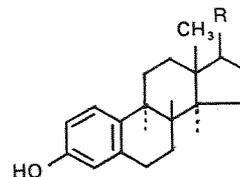
RESUMO

Mulheres saudáveis na menopausa receberam 10 mg i.m. de enantato de estradiol (estra-1,3,5(10)-triene-3-ol-17 β -heptanoato, um dos componentes do Perlutal® ou Topasel®). Os níveis séricos de estradiol foram determinados por radioimunoensaio (RIA) nos dias 1, 2, 3, 6, 8, 10, 13, 15, 17, 20, 22, 24, 27, 29 e 31 após a injeção da droga. Com base nesses dados, foram calculadas a constante do índice de eliminação ($K = 0,12445 \text{ d}^{-1}$), a meia-vida de eliminação ($t_{1/2} = 5,57 \text{ d}$), a constante do índice de absorção ($K_{abs} = 1,5050 \text{ d}^{-1}$), a meia-vida de absorção ($t_{1/2abs} = 0,46 \text{ d}$) e o volume de distribuição ($V_d = 5,087 \text{ l}$).

Os resultados foram comparados com outros não obtidos pelo RIA e foram discutidos a partir de um ponto de vista clínico-terapêutico.

Um dos contraceptivos injetáveis mais usados na América Latina e Espanha apresenta em sua composição 150 mg de acetofenido de dihidroxiprogesterona + 10 mg de enantato de estradiol, administrado por via intramuscular* uma vez ao mês.

O enantato de estradiol é um estrógeno sintético estudado inicialmente por Junkmann¹ e Gauthier et al.². O enantato de estradiol apresenta a seguinte estrutura química: estra-1,3,5 (10)-triene-3-ol-17 β -heptanoato. Sua fórmula estrutural é representada da seguinte forma:



R = OH

estradiol (peso molecular = 272)

R = O-CO-(CH₂)₅-CH₃

enantato de estradiol (p. mol. = 384)

De modo semelhante a outros ésteres estrogênicos, a injeção i.m. de enantato de estradiol provoca efeitos a longo prazo em animais e em seres humanos devido a uma saponificação lenta no organismo, a qual libera o estradiol de uma forma progressiva.

Gual et al.³ realizaram estudos metabólicos com esse éster em mulheres férteis, as quais haviam recebido enantato de estradiol marcado com trítio. Entre os metabólitos correspondentes foram identificados o estradiol, a estrona e a metoxiestrona. Os metabólitos são eliminados através dos rins, principalmente os conjugados com ácido glicurônico. A meia-vida de eliminação plasmática do enantato de estradiol e de seus produtos de transformação metabólica foi estimada em 7 1/2 dias.

Em casos semelhantes a esse, acreditamos que as técnicas radioimunológicas são particularmente úteis, uma vez que permitem estimar seletivamente os níveis séricos

Publicado originalmente em *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 36(II), 11, 1674-1677 (1986).

1 Do Farmerit S.A.

2 Instituto de Fisiologia "Bernardo A. Houssay". Faculdade de Medicina da Universidade de Buenos Aires, Buenos Aires (Argentina).

* Perlutal® (fabricado pela Promeco na Argentina e México, pelo Instituto De Angeli no Brasil, pela Europharma na Colômbia) ou Topasel® (fabricado pela Europharma na Espanha).

alcançados pelo estradiol, que é a parte ativa dessa molécula, isolado de outros produtos metabólicos.

Contudo, decidimos investigar o perfil farmacocinético do enantato de estradiol através de métodos radioimuno-lógicos. Com o objetivo de evitar os ritmos cíclicos dos níveis séricos de estradiol nas mulheres férteis, os estudos foram realizados com mulheres na menopausa.

INDIVÍDUOS E MÉTODOS

O enantato de estradiol foi fornecido em ampolas injetáveis. Cada ampola continha 10 mg dessa substância diluída em 1 ml de benzoato benzílico + óleo de girassol.

Três mulheres sadias com 48, 49 e 51 anos participaram voluntariamente desse estudo. Essas mulheres apresentavam amenorréia pós-menopausa por cinco anos ou mais, não haviam recebido qualquer medicação durante o mês anterior e não apresentavam qualquer contra-indicação com relação ao uso de estrógenos. Durante o estudo, elas não receberam nenhuma medicação, com exceção da substância em estudo, e continuaram com suas atividades, higiene e hábitos alimentares normais. Foi obtido o consentimento por escrito. Ao mesmo tempo, essas mulheres participaram de um estudo realizado por Mogilevsky et al., possibilitando a realização de análises hematológicas respectivas^{1,5}.

Os níveis séricos basais de estradiol foram determinados em cada paciente através do radioimunoensaio (RIA) em dois momentos: 24 h e alguns minutos antes da aplicação de uma injeção intramuscular de 10 mg de enantato de estradiol. Foi feita a média dos valores obtidos e considerados como correspondendo ao dia 0. Os níveis séricos de estradiol foram novamente determinados

nos dias 1, 2, 3, 6, 8, 10, 13, 15, 17, 20, 22, 24, 27, 29 e 31 após a administração do enantato de estradiol.

As amostras de sangue analisadas foram colhidas entre 8h e 9h dos respectivos dias. O RIA foi realizado de acordo com a técnica descrita por Abraham⁴.

Os resultados foram tabulados com o objetivo de calcular os seguintes parâmetros farmacocinéticos:

- constante do índice de eliminação (K)
- meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$)
- constante do índice de absorção (K_{abs})
- meia-vida de absorção ($t_{1/2abs}$)

de acordo com Greenblatt e Koch-Weser^{5, 6} e Cid Carcamo⁷.

A análise de regressão linear foi feita usando um computador Hewlett-Packard 86 B e um programa Visi-Calc Plus (HP).

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os valores séricos de estradiol para cada voluntária durante o estudo, assim como as médias correspondentes.

Na Fig. 1, os níveis séricos médios de estradiol estão representados graficamente em função do tempo. O ponto máximo foi alcançado no terceiro dia após o tratamento. A partir desse ponto os níveis diminuiram.

Foi feita uma análise de regressão linear com o objetivo de calcular a constante do índice de eliminação (l) e da meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$), considerando-se os valores entre os dias 3 e 31. Os dados correspondentes estão na Tabela 2 e a curva corrigida está representada na Fig. 2, para a qual estimaram-se os seguintes parâmetros:

$$K = \frac{\ln C_2 - \ln C_1}{t_2 - t_1}$$

$$K = \frac{4,32172 - 5,57061}{(24 - 22) \text{ dias}}$$

$$K = 0,12445 \text{ d}^{-1}$$

Tabela 1 - Níveis séricos de estradiol em três mulheres na menopausa tratadas com 10 mg i.m. de enantato de estradiol.

Tempo (d) pós-adm.	Estradiol sérico (pg/ml)			Média
	Mulheres			
	1	2	3	
0	23,00	18,50	15,00	18,83
1	360,00	165,00	800,00	441,67
2	820,00	400,00	575,00	598,33
3	950,00	400,00	1200,00	850,00
6	590,00	590,00	1000,00	726,67
8	610,00	410,00	220,00	413,33
10	460,00	280,00	900,00	546,67
13	270,00	300,00	720,00	430,00
15	215,00	210,00	190,00	205,00
17	150,00	480,00	575,00	401,67
20	80,00	62,00	145,00	95,67
22	70,00	80,00	31,00	60,33
24	58,00	68,00	33,00	53,00
27	58,00	40,00	34,00	44,00
29	40,00	62,00	46,00	49,33
31	44,00	-	33,00	38,50

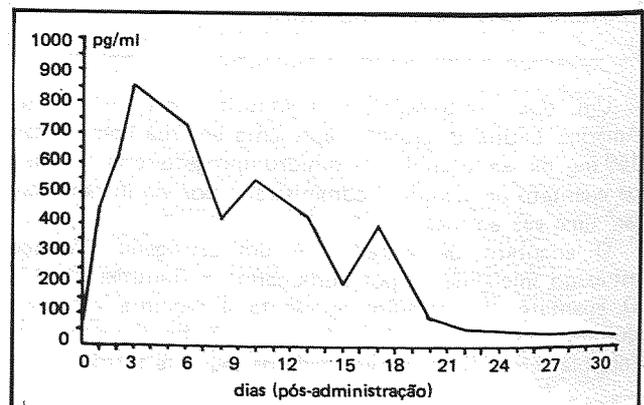


Fig. 1 - Níveis séricos de estradiol. Valores médios de três mulheres tratadas com 10 mg i.m. de enantato de estradiol no dia 0.

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K}$$

$$t_{1/2} = 5,57 \text{ d}$$

A constante do índice de absorção (K_{abs}) e a meia-vida de absorção ($t_{1/2abs}$) foram calculadas de acordo com o método residual⁷. Com esse objetivo, os níveis séricos de estradiol entre os dias 0 e 3 foram obtidos a partir da curva experimental. Também foram determinadas as diferenças entre esses níveis e os determinados teoricamente na linha extrapolada que completa a curva da fase exponencial decrescente. Essas diferenças foram representadas em um gráfico semilogarítmico (vide Fig. 3). Os resultados da análise de regressão linear estão na Tabela 3 e na Fig. 4.

O grau de inclinação obtido representa a constante do índice de absorção:

$$K_{abs} = \frac{\ln C_2 - \ln C_1}{t_2 - t_1}$$

$$K_{abs} = \frac{5,49906 - 7,00403}{(2 - 1) \text{ dias}}$$

$$K_{abs} = 1,5050 \text{ d}^{-1}$$

Portanto, a meia-vida de absorção é:

$$t_{1/2abs} = \frac{0,693}{K_{abs}}$$

$$t_{1/2abs} = 0,46 \text{ d}$$

DISCUSSÃO

Com base em nossos resultados, atribuímos ao enantato de estradiol uma meia-vida biológica de 5,57 dias. Gual

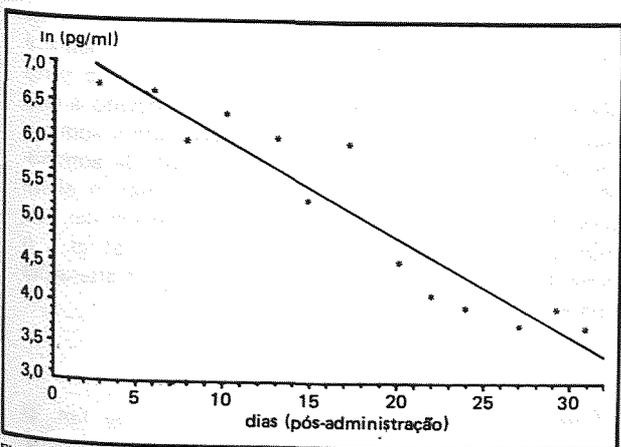


Fig. 2 - Níveis séricos de estradiol. Análise de regressão. Dia 3 ao dia 31.

Tabela 2 - Análise de regressão linear da fase exponencial decrescente (eliminação) da curva dos níveis séricos de estradiol em função do tempo.

Tempo (d) pós-administração	Média [Estradiol] (pg/ml)	In [Estradiol]	ln[Estradiol] Anal. regr. ajust.
3	850,00	6,745	6,93506
6	726,67	6,588	6,56172
8	413,33	6,024	6,31283
10	546,67	6,304	6,06394
13	430,00	6,064	5,69061
15	205,00	5,323	5,44172
17	401,67	5,996	5,19283
20	95,67	4,561	4,81949
22	60,33	4,100	4,57061
24	53,00	3,970	4,32172
27	44,00	3,784	3,94838
29	49,33	3,899	3,69949
31	38,50	3,651	3,45060

Análise de variância, regressão linear

Fonte de variação	Grau de liberdade	Soma dos quadrados	Média dos quadrados	Rel. F
Total	12	16,81		
Regressão	1	15,31	15,31	112,63
Residual	11	1,50	0,14	

Quadrado de R = 0,911
 $Y = 7,3084 - 0,1244 X$

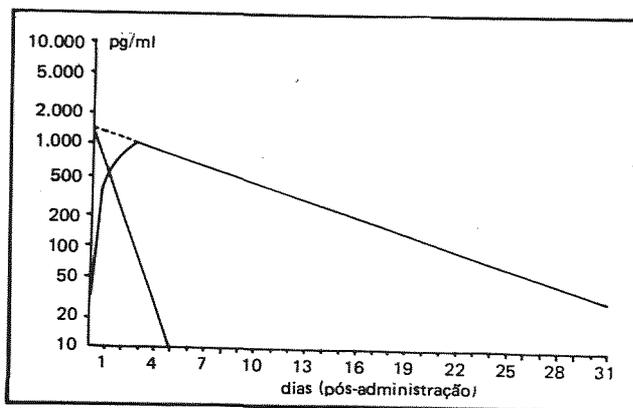


Fig. 3 - Níveis séricos de estradiol. Método residual. Dia 0 ao dia 3.

et al. estimaram esse valor em 7,5 dias. A explicação para a diferença entre esses dois resultados deve ser pesquisada na variabilidade inter- ou intra-indivíduos⁸, assim como na metodologia empregada. Gual et al. usaram o enantato de estradiol marcado com trítio e mediram a radioatividade total do sangue; portanto, eles não registraram os níveis séricos de estradiol isoladamente, mas sim a quantidade total de metabólitos circulantes produzidos por esta substância, cuja farmacocinética não é necessariamente idêntica. Usando o método de radioimunoensaio, estudamos exclusivamente os níveis de estradiol liberados,

Tabela 3 — Análise de regressão linear da fase de absorção da curva dos níveis séricos de estradiol em função do tempo (método residual)

Tempo (d) pós-administração	A = Estradiol extrapol. (pg/ml)	B = Estradiol experimental (pg/ml)	C = A-B (pg/ml)	In C	In C anal. regr.
1,0	1.300	440	860	6,7569	7,00403
1,5	1.200	640	560	6,3279	6,25155
2,0	1.150	800	350	5,8579	5,49906
2,5	1.040	900	140	4,9416	4,74658
2,8	1.020	970	50	3,9120	4,29508

Análise de variância, regressão linear

Fonte de variação	Grau de liberdade	Soma dos quadrados	Média dos quadrados	Relat. F
Total	4	5,21		
Regressão	1	4,83	4,83	38,08
Residual	3	0,38	0,13	

Quadrado de R = 0,927

Y = 8,5090 - 1,505 X

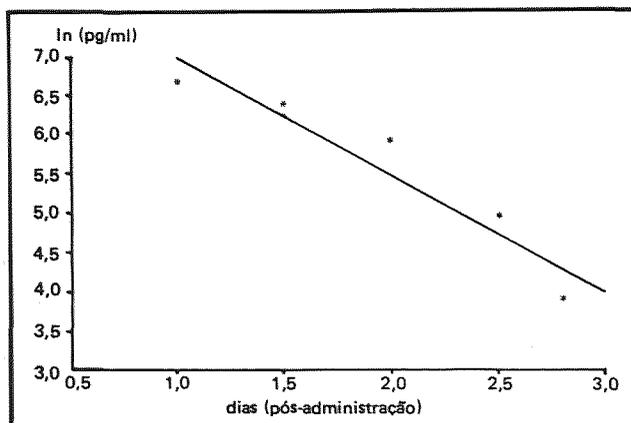


Fig. 4 — Níveis séricos de estradiol. Análise de regressão. Dia 0 ao dia 2,8

causados pela clivagem metabólica do éster empregado.

Devido à especificidade desse método, consideramos que nossos resultados se referem seletivamente ao metabólito ativo que, sem dúvida alguma, é o principal responsável pelos efeitos farmacológicos da substância em estudo e o mais importante do ponto de vista farmacêutico.

As meias-vidas de eliminação e a absorção e as constantes do enantato de estradiol correspondem a um modelo de preparação de depósito. Como nesse caso, quando a droga é injetada em um excipiente oleoso, a absorção tende a ser constante e lenta. O meio oleoso forma um corpúsculo entre o músculo e o tecido conjuntivo, oferecendo uma pequena superfície de absorção. Além disso, substâncias lipossolúveis, mas não hidrossolúveis, são lentamente liberadas a partir do óleo, dessa forma produzindo uma liberação prolongada⁹. Certamente é isso o que acontece com o enantato de estradiol.

Se considerarmos que a dose administrada é totalmente absorvida e calcularmos o volume de distribuição aparente (V_d), encontraremos valores característicos das drogas que se ligam aos tecidos ou têm uma distribuição em camadas profundas. Levando-se em consideração o peso molecular do ácido enântico, a administração de 10 mg de enantato de estradiol corresponde a 7 mg de estradiol; portanto, empregando a seguinte relação matemática:

$$V_d = \frac{Q}{C}$$

$$Q = \frac{F D K_{abs}}{K_{abs} - K} (e^{-k \cdot t} - e^{-k_{abs} \cdot t})$$

$$C = C_0 e^{-k \cdot t} - C_0 e^{-k_{abs} \cdot t}$$

onde V_d = volume de distribuição aparente; Q = quantidade da droga no corpo; C = concentração plasmática da droga no tempo t ; C_0 = concentração extrapolada no $t = 0$; F = fração absorvida da droga; D = dose administrada; K = constante do índice de eliminação; K_{abs} = constante do índice de absorção; t = tempo pós-administração, em nosso caso, calculando $C_0 = 1.500$ pg/ml, de acordo com a Fig. 3, considerando $F = 1 \cdot e^{-t} = 13$ dias, teremos o resultado:

$$V_d = 5087 \text{ l}$$

Embora nesse caso não tenha sido possível verificar F pela comparação dos níveis séricos de estradiol em função do tempo após a administração intravenosa e intramuscular de enantato de estradiol, tal volume elevado, que é muito mais alto do que o encontrado normalmente no organismo, está de acordo com a ampla distribuição ou com a retenção da droga em um espaço não plasmático, por exemplo, o local da injeção ou tecido adiposo¹⁰, de onde a substância é liberada posteriormente de forma progressiva.

De um ponto de vista prático, levando-se em conta que a dose habitual de enantato de estradiol para mulheres é de 10 mg i.m., uma vez por mês¹¹⁻¹⁴, e considerando que a eliminação da droga após aproximadamente quatro meias-vidas é praticamente completa¹⁰, o risco de desenvolver acúmulo com esse esquema terapêutico parece ser bastante improvável. Por outro lado, esse esquema é compatível com os efeitos farmacológicos durante cerca de 22 dias, ocorrendo sangramento uterino devido a uma privação hormonal, não havendo mais ação até a administração de uma outra dose injetável. No caso da administração ocorrer no sétimo dia do ciclo normal, o efeito poderá terminar com o próximo ciclo menstrual. De acordo com as observações feitas por Gual et al.³, o tratamento crônico não está relacionado com as alterações nos parâmetros farmacocinéticos.

SUMMARY

Healthy menopausal women received 10 mg i.m. of estradiol enantate (estra-1,3,5(10)-triene-3-ol-17 β -heptanoate), one of the components of Perluta[®] or Topasel[®].

Their estradiol serum levels were determined by radioimmunoassay (RIA) on days 1, 2, 3, 6, 8, 10, 13, 15, 17, 20, 22, 24, 27, 29 and 31 after the injection. Based on these data, the elimination rate constant ($K = 0.12445 d^{-1}$), the elimination half-life ($t_{1/2} = 5,57 d$), the absorption rate constant ($K_{abs.} = 1.5050 d^{-1}$), the absorption half-life ($t_{1/2abs} = 0,46 d$) and the volume of distribution ($V_d = 5087 l$) were calculated.

These results are compared with others not obtained by RIA and discussed from a therapeutic-clinical point of view.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Junkmann K. Arch Exp Path Pharmacol, 1953; 220: 358.
2. Gauthier MB, Le Dreff L, Aubry R. Ann Pharm Franc, 1958; 16: 757.
3. Gual C, Perez-Palacio G, Perez AE, Ruiz MR, Solis J, Cervantes A, Iramain C, Schreiber EC. Contraception. 1973; 7: 271.

4. Abraham GE. In: M. L. Taymor, T. H. Green (eds.). Progress in gynecology. Grune & Stratton, New York, 1975.
5. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. N Engl J Med, 1975; 293: 702.
6. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. N Engl J Med, 1975; 293: 964.
7. Cid Carcamo E. Introducción a la farmacocinética. Secretaría General de la Organización de Estados Americanos, Washington, DC, 1982.
8. Wagner JGJ. Pharmacokin. Biopharm, 1973; 1: 165.
9. Littler M. Farmacología, 3^{ra}. ed. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1969.
10. Mayer LS, Melmon KL, Gilman AG, in: A. Goodman Gilman LS, Goodman A. Gilman (eds.). Las bases farmacológicas de la terapéutica, 6ta. ed. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires (1981).
11. Vecchio TJ. Long-acting injectable contraceptives. Advances in Steroid Biochemistry and Pharmacology, Vol. 5, pp. 1-64. Academic Press Inc., Kalamazoo, MI (1976).
12. Benagiano G, Primiero FM. Long-acting contraceptives. Drugs, 1983; 25: 570-609.
13. Roncales-Mateo JM, Navarro A, Gomez Calatayud JM. Toko-Ginecol Pract, 1982; 41: 63.
14. Rustrian A. Invest Med Int, 1980; 7: 27.
15. Moguilevsky JA, Wiemeyer JCM, Sagasta CL, Leiderman S. Arzneimittel-Forsch./Drug Res, 1986; 36(1): 1671.

Endereço do Autor:
 J. C. M. Wiemeyer
 Departamento de Farmacologia e Toxicologia
 Farmerit S.A.,
 Juana Azurduy, 1.534 - 1429
 Buenos Aires (Argentina)