

**FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA – FAMENE
RESIDÊNCIA MÉDICA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

Larissa Karen Silva Alves de Azevedo

**USO DE IMPLANTES PARA TERAPIA HORMONAL NA
MENOPAUSA: uma revisão integrativa da literatura**

JOÃO PESSOA

2022

Larissa Karen Silva Alves de Azevedo

**USO DE IMPLANTES PARA TERAPIA HORMONAL NA
MENOPAUSA: uma revisão integrativa da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Programa de
Residência Médica da Faculdade
de Medicina Nova Esperança -
FAMENE como requisito parcial
para a Residência de Ginecologia
e Obstetrícia.

JOÃO PESSOA

2022

Larissa Karen Silva Alves de Azevedo

USO DE IMPLANTES PARA TERAPIA HORMONAL NA MENOPAUSA: uma revisão integrativa da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica da Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE como requisito parcial para a Residência de Ginecologia e Obstetrícia.

BANCA EXAMINADORA

Gilka Paiva Oliveira Costa

Francisco Marcelo Braga de Carvalho

Laura Ceragioli Maia

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à Faculdade de Medicina Nova Esperança, que ofereceu todo o suporte e qualidade para vencer mais essa etapa na minha vida;

Não poderia deixar de agradecer a Dra. Gilka, Dr. Marcelo, Dra. Laura e todos os outros professores e preceptores que passaram pela minha vida e, com toda a certeza, deixaram marcas positivas e engrandecedoras na minha vida profissional e pessoal;

A toda minha família, amigos e namorado que sempre estiveram presentes na minha vida, apoiando todos os meus sonhos e impulsionando para realização desse sonho.

RESUMO

A Terapia Hormonal (TH) em mulheres na menopausa e/ou climatério vem sendo bem indicada na literatura pelos inúmeros benefícios existentes na manutenção e controle dos níveis de hormônio que vão diminuindo com o próprio envelhecimento fisiológico feminino. Desta forma, este estudo teve o objetivo realizar um levantamento de estudos que avaliassem os benefícios, indicações e contraindicações de TH por meio de implantes subdérmicos em mulheres na menopausa ou climatério. Para tanto, foram utilizados os descritores “*Hormone Replacement Therapy*”; “Terapia de Reposição Hormonal”; “*Intrauterine Devices, Medicated*”; “Implantes”; “*Menopause*”; “Menopausa” e os seus respectivos sinônimos na biblioteca BIREME, e nas seguintes bases de dados: *MEDLINE via PUBMED*, *Scielo* e *Lilacs*. Foram incluídos estudos realizados entre 2011 e 2021, utilizando as recomendações propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR). Foram incluídos estudos epidemiológicos observacionais de coorte, caso-controle, transversais e revisões sistemáticas ou integrativas da literatura e excluídos estudos que não estavam disponíveis na sua forma completa para a leitura, ou que utilizaram TH para contracepção ou que tenham como objeto de estudo terapia hormonal em homens ou animais. Foram encontrados 6 estudos que exibiram resultados semelhantes aos esperados pela via oral ou transdérmica, como melhoras significativas nas sintomatologias das mulheres analisadas, refletindo-se como reestabelecimento na qualidade de vida dessas, bem como aumento da densidade mineral óssea e perfis lipídicos. Os efeitos adversos foram leves e os mais relatados foram o aumento de peso e aumentos de pelos faciais e acnes leves. Tem-se recomendado que as dosagens iniciais de implantes sejam baseadas no peso inicial das pacientes e que haja monitoramento para avaliar possíveis intolerâncias ou efeitos adversos.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVOS	8
3	METODOLOGIA	9
4	RESULTADOS	12
5	DISCUSSÃO	20
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
	REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

Na mulher, a baixa dos níveis de hormônios femininos inicia-se no período denominado climatério. Tal processo é caracterizado pelas mudanças decorrentes da falência ovariana, já que esses órgãos são os principais produtores dos hormônios femininos (POLONINI; RAPOSO; BRANDÃO, 2011) e, assim, desencadeiam alterações nos ciclos menstruais, afetando, inclusive, a função fértil da mulher (ZAHAR et al., 2005).

Algumas mulheres atravessam este período com poucos ou, até mesmo, sem sintoma algum. Porém, em outra parte, tais modificações endócrinas podem acontecer de uma forma tão intensa que provocam diversas alterações (POLONINI; RAPOSO; BRANDÃO, 2011) na qualidade de vida, como, por exemplo, insônia, sudoreses noturnas, palpitações, sintomas vasomotores, dores de cabeça, alteração no humor, depressão e, ainda, perda da libido (LENTE, VELASQUE, 2015).

Além disso, outras alterações médicas também são observadas, como a diminuição da lubrificação vaginal, acentuação dos quadros de osteoporose decorrentes da diminuição de massa óssea, alterações lipídicas, como triglicérides, LDL e HDL (POLONINI; RAPOSO; BRANDÃO, 2011). Neste sentido, como uma forma de modificar essa realidade e oferecer uma atenuação desses sintomas e propensão às doenças inerentes a essa fase da vida, surgiu a Terapia Hormonal (TH).

A TH vem sendo um ponto de grande discussão desde 1960, tempo esse em que foi amplamente indicada a estrogenoterapia de forma isolada. No entanto, tal terapia ocasionou diversos efeitos adversos nas pacientes que faziam uso, principalmente endometriais (PARDINI, 2014).

Devido a estes eventos, na década de 70, ela foi altamente denegada pela classe médica, pois, além das consequências a nível endometrial, constatou-se um aumento do risco do desenvolvimento de neoplasias mamárias, o que fez com que, ao passar do tempo, associassem grande parte dos efeitos desfavoráveis na saúde da mulher à reposição de estrogênio sem a oposição da progesterona (WANNMACHER, LUBIANCA, 2004).

Com a grande atenção voltada à solução dessas problemáticas, alguns estudos trouxeram uma série de parâmetros que devem ser observados para que tal terapia seja eficaz na melhora da qualidade de vida, são esses: o tempo da menopausa, a idade, sintomas presentes, presença – ou não – de

comorbidades, dosagem hormonal, vias de administração e outros (PARDINI, 2014).

As terapias hormonais podem ser administradas tanto por via oral como parenteral. A primeira, pela sua facilidade de uso, é bem difundida e a segunda pode ser evidenciada pelos adesivos liberadores, ou seja, uma via transdérmica. Além disso, também pode-se ter representatividade pela via percutânea, na qual se utilizam os hormônios em gel e implantes subdérmicos; via vaginal e/ou intramuscular (GELATTI et al., 2014; GELATTI et al., 2015).

Há 20 anos os implantes ganharam espaço no mercado como uma forma segura, que oferece eficácia e de duração necessária aos mais diversos tratamentos hormonais. De acordo com Lopes et al. (2018), os implantes são bem indicados quando se pretende uma via de administração prolongada e vários autores defendem essa como a melhor opção e melhor nível de aderência terapêutica. Ainda, essa via proporciona uma constância de liberação de hormônio por, pelo menos, seis meses (SHERWIN, 2002).

De acordo com o informativo fornecido pelo Chelsea and Westminster Hospital, da NHS Foundation Trust, os implantes hormonais são considerados dispositivos que liberam lentamente quantidades de hormônios biocompatíveis. Em geral, eles são administrados de 6 a 8 meses, a depender da indicação, e podem ser colocados na pele, abdômen ou glúteos.

No caso da pele, por meio de anestesia local, é realizada uma pequena incisão e o implante é inserido na camada de gordura, sendo, posteriormente, coberto com um curativo estéril que deve ficar por, no mínimo, 48 horas após o procedimento, na intenção de manter a ferida limpa e seca. Ainda, uma outra opção viável para tanto, é por meio do implante intrauterino, o qual libera o hormônio localmente e pode permanecer por um período de 3 a 5 anos.

Assim sendo, levanta-se o questionamento de “Quais as indicações, contraindicações, riscos, benefícios e desempenho dos implantes hormonais usados na terapia hormonal em mulheres no climatério ou menopausa?”. Diante disso, esse estudo pretende, acessar a literatura acadêmica para avaliar o papel da terapia hormonal realizada por meio da utilização de implantes em mulheres no climatério e menopausa.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Fazer um levantamento da utilização de implantes subdérmicos na terapia hormonal durante a menopausa.

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar o desempenho e níveis de dosagem dos implantes hormonais subdérmicos para a TH em mulheres na fase de climatério e menopausa;
- Avaliar as indicações e contraindicações consideradas para TH em mulheres no climatério ou menopausa através dos implantes;
- Compreender os benefícios e riscos dos implantes de TH em mulheres no climatério ou menopausa.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura conduzida de acordo com as recomendações propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR).

3.2 Critérios de elegibilidade do estudo

Para tanto, foi considerada a seguinte PICO:

1. População (P): mulheres na fase de climatério ou menopausa;
2. Intervenção (I): Implantes hormonais subdérmicos para TH;
3. Contexto (Co): Desempenho, riscos e benefícios da TH por meio dos implantes.

Foram incluídos estudos epidemiológicos observacionais de coorte, caso-controle, transversais e revisões sistemáticas ou integrativas da literatura que tenham como objetivo analisar as indicações, contraindicações, benefícios, riscos e/ou avaliar os desempenhos promovidos pela TH por meio de implantes em mulheres na fase de climatério ou menopausa.

Foram excluídos os estudos que não estavam disponíveis na sua forma completa para a leitura, os que utilizaram TH para contracepção, outros tipos de dispositivos ou que tenham como objeto de estudo terapia hormonal em homens ou animais.

As análises de seleção foram realizadas em duas etapas. A primeira etapa compreendeu-se pela aplicabilidade dos critérios de inclusão na leitura dos títulos e resumos dos artigos resultantes da busca realizada. A segunda etapa foi caracterizada pela aplicação dos critérios de exclusão na leitura completa dos trabalhos filtrados pela primeira análise.

3.3 Estratégias de busca

Foi realizada uma busca eletrônica entre novembro e dezembro de 2021, por estudos publicados entre 2011 e 2021 e sem restrição de idioma. Para tanto, utilizou-se a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS – <https://bvsalud.org/>) e as bases de dados descritas na tabela 1.

Tabela 1. Base de dados

Base De Dados	Disponível Em
Lilacs	https://lilacs.bvsalud.org/
Medline via Pubmed	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
Scielo	https://scielo.org/

Para as estratégias de busca, foram utilizados os termos encontrados no *Medical Subject Heading* (MeSH - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS - <https://decs.bvsalud.org/>).

Na montagem da estratégia de busca foram aplicados os indexadores booleanos: “AND” para os termos independentes que eram necessários para busca do tema (Hormone Replacement Therapy; Terapia de Reposição Hormonal; Intrauterine Devices, Medicated; Implantes; Menopause; Menopausa) e “OR” para os sinônimos dos respectivos descritores (Tabela 2 e 3).

Tabela 2. Estratégia de busca na BVS.

Biblioteca	Estratégia de busca
BIREME/BVS	(implantes) AND (terapia de reposição) AND (menopausa) OR (climatério)

Tabela 3. Estratégias de busca para as bases de dados.

Base De Dados	Estratégia de busca
Medline via Pubmed	(((((((Hormone Replacement Therapy) OR (Therapy, Hormone Replacement)) OR (Hormone Replacement Therapies)) OR (Replacement Therapies, Hormone)) OR (Therapies, Hormone Replacement)) OR (Replacement Therapy, Hormone)) AND ((((((((((((((((Intrauterine Devices, Medicated) OR (Device, Medicated Intrauterine)) OR (Devices, Medicated Intrauterine))

	<p>OR (Intrauterine Device, Medicated)) OR (Medicated Intrauterine Device)) OR (Intrauterine Devices, Hormone-Releasing)) OR (Device, Hormone-Releasing Intrauterine)) OR (Devices, Hormone-Releasing Intrauterine)) OR (Hormone-Releasing Intrauterine Device)) OR (Hormone-Releasing Intrauterine Devices)) OR (Intrauterine Device, Hormone-Releasing)) OR (Intrauterine Devices, Hormone Releasing)) OR (Device, Intrauterine)) OR (Devices, Intrauterine)) OR (Intrauterine Device)) OR (subdermal implants)) OR (subdermal)))</p> <p>AND</p> <p>(((((menopause) OR (Climacteric)) OR (Change of Life)) OR (Life Change)) OR (Life Changes)) OR (Climacterics))</p>
Lilacs	<p>(Terapia de Reposição Hormonal)</p> <p>AND</p> <p>(Menopausa)</p> <p>AND</p> <p>(Implantes)</p>
Scielo	<p>(Terapia de reposição hormonal)</p> <p>AND</p> <p>(Menopausa) OR (Climatério)</p>

Ainda, foi realizada uma busca manual (hand-searching) de estudos que estivessem nas referências dos artigos coletados ou aparecessem como leitura sugestiva durante a busca.

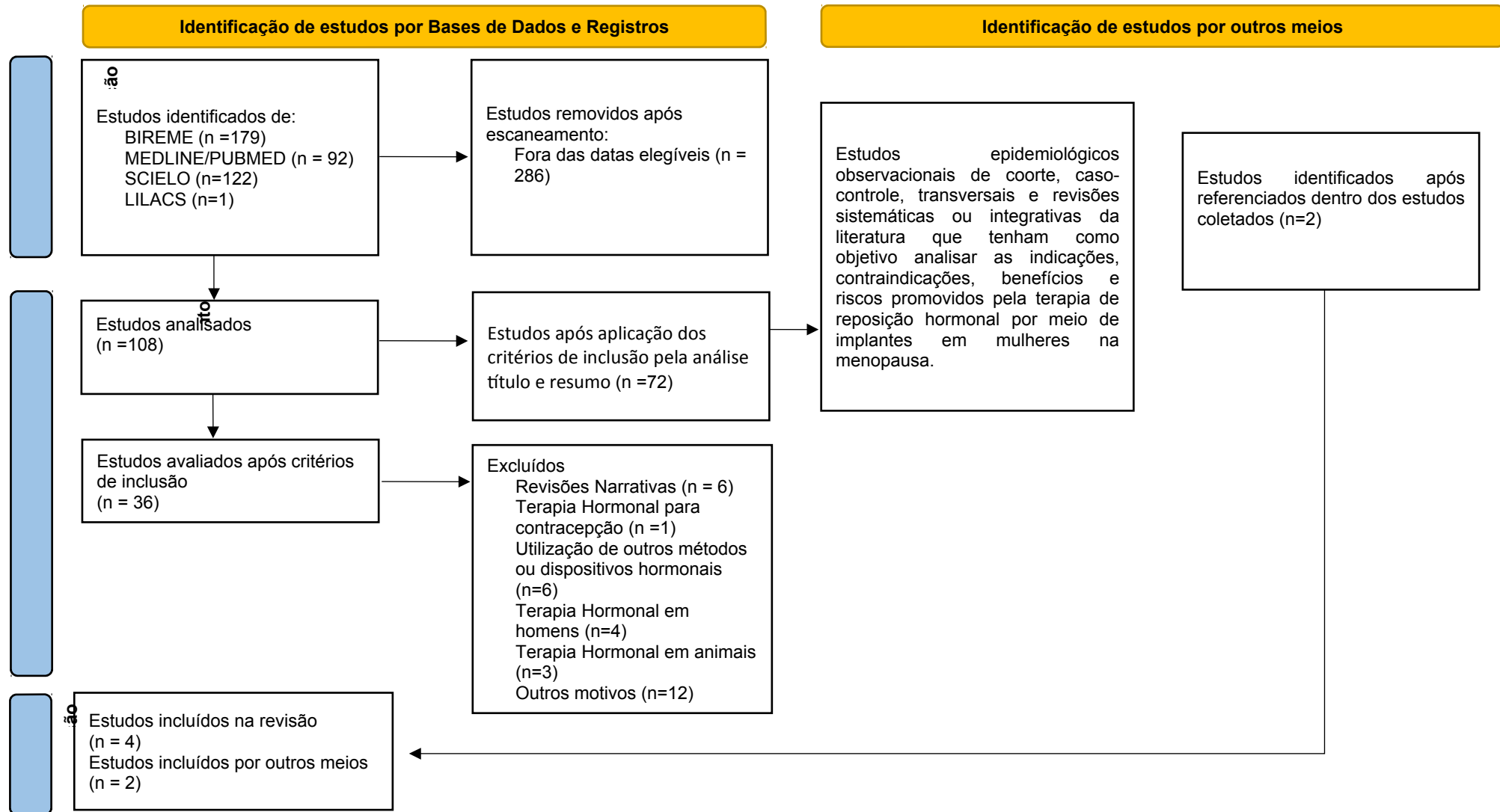
3.4 Extração dos dados dos estudos selecionados

Os estudos foram analisados e extraídas as seguintes informações: autor, ano, título, amostra, objetivo, tipo de implante utilizado, tipo de hormônio administrado, resultados e limitações.

4 RESULTADOS

Para a última busca, realizada no dia 23 de dezembro de 2021, foram incluídos apenas estudos dos últimos 10 anos, encontrando 109 artigos e foi removido um artigo duplicado, restando 108 artigos para as análises. Na aplicabilidade dos critérios de inclusão, foram excluídos 67 estudos e na segunda análise, foram selecionados 4 artigos que utilizaram a terapia hormonal por meio de implantes. Ainda, por meio de uma busca manual (*hand-searching*) foram adicionados mais dois estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA para as buscas e resultados das bases de dados.



Quadro 1. Extração de dados dos artigos coletados.

Autor (ano)	Tipo de Estudo e objetivo	Amostra	Instrumento de coleta	Vias de Administração e Hormônios utilizados	Resultados e Conclusões	Limitações e vieses
Britto et al. (2011)	Trata-se de um estudo de coorte prospectivo com objetivo de analisar a densidade mineral óssea de mulheres no período da menopausa que façam uso de implantes hormonais de estradiol e testosterona comparando com mulheres sem uso de terapia hormonal durante 1 ano.	61 mulheres na pós-menopausa G1: 34 mulheres que faziam uso de implantes hormonais (nenhuma removeu os implantes hormonais antes de 1 ano do estudo); G2: 27 mulheres que não faziam uso de implantes hormonais.	Cada paciente foi submetida a exames imaginológicos (raio-x) na coluna lombar e no fêmur no início do estudo e ao final. Cada paciente utilizou quatro implantes hormonais.	Implantes hormonais subdérmicos 50mg de 17-b-estradiol e implantes de 40mg de testosterona.	<ul style="list-style-type: none"> ● O G1 exibiu maior densidade óssea mineral, com maior probabilidade pelo uso da terapia hormonal, levando em consideração o tempo médio do uso de implantes. Dessa forma, isso fez-se importante ao levar em consideração que o G1 também exibiu idade média superior ao G2. ● Os valores para as idades à menopausa e os valores da densidade mineral óssea exibiram que a terapia hormonal combinada de testosterona e estradiol, durante um ano, demonstra uma proteção óssea. ● Houve um ganho de peso entre os grupos, o que pode levar a pensar que entre as usuárias de implantes 	Não houve um controle em relação ao início da menopausa e início da terapia hormonal, sendo indicado pelos autores que os pacientes, em estudos futuros, so sejam incluídos após início da terapia hormonal. Ainda, outros estudos devem ser realizados com uma avaliação de tempo maior e avaliando separadamente a ação de cada hormônio.

					há uma maior chance de retenção de líquidos.	
Glaser, York e Dimitrakakis (2011)	Estudo de coorte prospectivo com objetivo de analisar os benefícios de terapia de testosterona na modalidade contínua por meio de implante subcutâneo no alívio dos sintomas somáticos, psicológicos e urogenitais de pacientes em pré e pós-menopausa utilizando Menopause Rating Scale (MRS) e o seu impacto na Health Related Quality of Life (HRQOL).	300 mulheres em pré e pós-menopausa;	Foram realizados ensaios séricos para estradiol, testosterona, testosterona livre e FSH no início do estudo; A dose inicial foi baseada no peso corporal, utilizando, com sucesso, uma dose de testosterona em duas vezes o peso corpóreo do paciente, devendo ser ajustada baseada nos efeitos colaterais relatados; O questionário de MRS foi preenchido na primeira consulta e 12 semanas após a inserção;	Implante subcutâneo de testosterona com dose média 121mg (entre 75 e 160 mg);	<ul style="list-style-type: none"> ● Houve relatos semelhantes de sintomatologia entre os grupos, os quais apresentaram melhoras semelhantes nos escores do Menopause Rating Scale (MRS). Ficou demonstrado um melhor efeito em mulheres que possuíam queixas mais graves e as doses mais altas de testosterona implantada em uma maior melhora dos sintomas. ● Assim, ficou evidenciada que a administração de testosterona contínua isolada, por meio de implantes, foi eficaz para alívio da sintomatologia relacionada à deficiência hormonal em pacientes na pré ou pós-menopausa. ● O MRS demonstrou ser 	O estudo foi de curta duração e ausência de grupo controle controlado.

					um ótimo instrumento para mensurar o alívio e os efeitos da terapia de testosterona na menopausa.	
Britto et al. (2012)	Trata-se de um estudo de coorte prospectivo de um ano com objetivo de analisar o perfil lipídico de mulheres na pós-menopausa que utilizaram implantes de estradiol e testosterona.	112 mulheres na pós-menopausa divididas em: G1: sem uso de terapia hormonal; G2: iniciando a terapia hormonal; G3: com uso prévio de implantes de estradiol e testosterona.	Foram realizadas dosagens de colesterol total, HDL e triglicérides no início e após um ano de estudo.	Implantes subdérmicos de testosterona e estradiol	<ul style="list-style-type: none"> ● Houve melhora do perfil lipídico nos grupos de pacientes que havia feito uso prévio dos implantes de estradiol e testosterona e no grupo que iniciou o uso; ● Houve diminuição do colesterol total no início do uso dos implantes, com diminuição do LDL no grupo que fez terapia anterior. ● No grupo que não fez a terapia hormonal não houve diferença. 	A dieta e as medicações utilizadas pelos pacientes não foram tomadas para o estudo, o que pode ter interferido de alguma forma no perfil lipídico apresentado. Os grupos apresentaram diferenças na idade e isso também pode ter interferido no resultado. Indica-se que mais estudos do tipo prospectivo sejam realizados para avaliar a relação existente entre os andrógenos e modificação do perfil lipídico durante a terapia hormonal.
Glaser et al. (2012)	Estudo piloto do tipo prospectivo com objetivo de analisar do implante subcutâneo de testosterona em pacientes no período de pré e pós-menopausa com enxaqueca.	23 mulheres com histórico de enxaqueca em pré e pós-menopausa	Avaliou-se a gravidade da dor de cabeça por meio de uma escala de 5 pontos (nenhum 0, leve 1, moderado 2, grave 3 ou extremamente grave 4)	Implantes subcutâneos de testosterona de liberação sustentada com dosagem média de 130 +/- 19,7 mg (intervalo 100-160mg).	<ul style="list-style-type: none"> ● Foi observada uma melhora significativa na gravidade da enxaqueca para todas as pacientes, com uma pontuação significativamente menor do que antes do tratamento; sem diferenças entre os 	Foi utilizada uma escala de avaliação não validade para medir os sintomas de enxaqueca pelas pacientes, apontando uma dificuldade para diferenciar a intensidade e frequência da sintomatologia. Uma amostra pouco representativa e não havia grupo controle.

			preenchida antes e três meses após a terapia e calculadas as pontuações médias		grupos (pré e pós).	Indica-se que sejam realizados mais estudos utilizando um grupo controle e com outros tipos de escala de avaliação de dor.
Glaser, Kalantaridou, Dimitrakakis (2013)	Estudo prospectivo para determinar os níveis e intervalos terapêuticos de testosterona e a variação em mulheres que fazem uso desses implantes.	G1: 285 pacientes que estavam em um estudo prospectivo de 10 anos para avaliar o efeito de implantes de testosterona (de uso há pelo menos um ano) no desenvolvimento de câncer de mama G2: 12 mulheres em pós-menopausa, sem tratamento anterior. G3: uma paciente em pós-menopausa.	G1: MRS e 154 pacientes tiveram níveis séricos de testosterona extraídos 4 semanas após a implantação e ao fim G2: os níveis de testosterona foram medidos no início, 4 e 16 semanas após a implantação, coletando, também, o IMC. G3: estudo farmacocinético com duração de 26h, por meio da coleta de sangue venoso a cada duas horas, seis semanas após a implantação.	G1: Implantes de testosterona com média de 133,3mg +/- 26,8mg, mínimo de 55 a 240mg. G2: Implantes de testosterona subcutâneos de 100mg. G3: Implante subcutâneo de testosterona de 112,5mg.	<ul style="list-style-type: none"> No G1 houve um aumento no nível de testosterona sérica 4 semanas após a implantação, com valores bem superiores à produção endógena; seguindo, ainda, uma dosagem de testosterona baseada no peso que, por outra perspectiva, não apresentou correlação com os níveis de testosterona (na semana 4) e o IMC; No G2 houve uma variação significativa nos níveis de testosterona, persistindo até 16 semanas após a implantação; não apresentando correlação entre o IMC e a testosterona; havendo uma relação positiva na 	Os níveis de testosterona foram realizados em laboratórios diferentes e com metodologias diferentes.

					<p>testosterona na semana 4 e 16;</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Na mulher do G3, os níveis de testosterona aumentaram ao longo do dia, de acordo com a liberação diária de hormônios endógenos. 	
Wheatley et al. (2016)	Estudo do tipo retrospectivo por meio de uma auditoria clínica de mulheres não-histerectomizadas em pós-menopausa.	114 mulheres na pós-menopausa	Prontuários	Implantes subdérmicos de estradiol de 50mg	<ul style="list-style-type: none"> ● Foi demonstrado que um único implante de estradiol foi capaz de liberar hormônio além de 12 meses; ● O correto seria não inserir implantes de estradiol sucessivos sem que a quantidade de estradiol na mulher diminua a uma quantidade para que o outro implante seja necessário; ● Os níveis podem permanecer altos ainda por vários anos depois dos implantes serem inseridos; ● O sangramento vaginal foi o inconveniente mais comum; ● Tratou-se de uma terapia hormonal eficiente e tolerável para as mulheres. No 	<p>Faz-se necessário o monitoramento das mulheres não-histerectomizadas que parem com o tratamento por meio dos implantes, para que os níveis de hormônio não voltem ao nível que estavam na pós-menopausa. Não avaliaram se a terapia juntamente com a testosterona afetou o intervalo na implantação dos dispositivos.</p>

					entanto, deve-se atentar ao fato de a ocorrência de alguma mulher desenvolver uma intolerância ou contraindicação ao estrogênio e necessite parar com a terapia.	
--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

5 DISCUSSÃO

A menopausa é uma situação clínica progressiva e apresenta durações variáveis e o período de transição entre a perimenopausa pode dificultar o seu diagnóstico. A pausa menstrual com duração de 1 ano ou mais, em mulheres com mais de 45 anos, concomitantes a sinais clínicos – tais como aumentos de temperatura, secura vaginal ou sudorese noturna -, são situações sugestivas que permitem o diagnóstico de que a mulher está vivenciando a sua menopausa (ROUSSET-JABLONSKI, 2021).

Em relação às vias de administração para terapia com hormônios, quando são realizados via não oral, bloqueiam o metabolismo de primeira via pelo fígado, desencadeando um potencial inferior para proteínas do fígado e fator de coagulação, diminuindo os riscos de eventos cardiovasculares ou tromboembólicos. Porém, ainda, a via transdérmica ainda foi considerada ainda mais segura para risco de tromboembolismo quando comparado à via oral (PARDINI, 2014).

Alguns autores relatam que, apesar de comumente presente, sintomatologias vasomotoras não devem ser levadas em consideração para avaliar a falência ovariana, pois podem ser sinais pré-existentes. Dessa forma, os critérios STRAW (stage of reproductive aging works hop + 10) são, na atualidade, os mais utilizados e considerados o padrão ouro para identificar a idade reprodutiva, os quais levam em consideração, principalmente, as mudanças de sangramento (ROUSSET-JABLONSKI, 2021).

Em 2016, a IMS (International Menopause Society) relatou que são utilizados para TH estrogênios, progesterona e terapias combinadas. Ainda, observaram que grande parte dos estudos realizados para avaliar a TH, eram realizados em países ocidentais, devendo ser levado em consideração os costumes e indicações médicas locais (BABER, PANAY, FENTON, 2016).

Tais informações condizem com os estudos coletados na presente revisão integrativa, os quais, em sua maioria, foram realizados em países ocidentais, podendo-se citar o Brasil (BRITTO et al., 2011; BRITTO et al., 2012), EUA (GLASER, YORK E DIMITRAKAKIS, 2011; GLASER et al., 2012), indo de encontro apenas com o estudo realizado na Austrália (WHEATLEY et

al., 2016), que pode não ter sido levado em consideração porque foi publicado posteriormente à análise da IMS.

De acordo com BACCARO, em um artigo para a FEBRASGO (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia), os benefícios iniciais da TH são bem observados pelas pacientes, as quais relatam melhoras nas ondas de calor e aumento da massa óssea. A TH em mulheres com menores tempos de vivência na menopausa, desencadeiam diversos benefícios por meio dos receptores estrogênicos, diminuindo as respostas inflamatórias e a aterosclerose, porém, em mulheres mais velhas, com placas de ateroma, existem riscos de acidentes vasculares cerebrais ou cardiovasculares. Ainda, são relatados autores que encontraram que mulheres com menos de 10 anos de menopausa tiveram menores chances de doenças cardiovasculares.

Corroborando com essas informações, Britto et al. (2011), encontraram efeitos positivos no ganho de massa óssea em mulheres que utilizaram implantes hormonais subdérmicos (50mg de 17-b-estradiol) e testosterona (40mg) quando comparados a mulheres sem uso de TH e, inclusive, o grupo que fez uso da TH apresentou idade superior.

No estudo anteriormente relatado, a densidade mineral óssea (DMO) no grupo 1 (intervenção por TH) foi medida na região lombar da coluna, apresentando, inicialmente, $1,123 + 0,16\text{kg/m}^2$ e, após um ano, $1,44+0,18\text{kg/m}^2$, e no fêmur, inicialmente com $0,922+0,16\text{kg/m}^2$ e, ao final, com $0,957+0,12\text{kg/m}^2$. Mesmo não apresentando diferenças significativas para as mensurações iniciais entre os grupos, foram exibidas diferenças estatísticas para a mensuração final ($p<0,05$) e o grupo 2 (sem intervenção) apresentou diminuição na DMO do início ao final do estudo.

Visto tais benefícios relatados, a TH pode ser indicada para prevenção de perda da DMO, no entanto, os autores relataram um leve ganho de peso nos grupos analisados, o que pode ser associado à retenção de líquido inerente ao tratamento com hormônios.

Nesse sentido, em 2012, Britto et al. Realizaram um estudo que avaliou o perfil lipídico de 112 mulheres que estavam em pós-menopausa e faziam uso de TH com implantes de estradiol e testosterona, comparando grupos que não faziam uso de TH (grupo 1), grupo que estava iniciando a TH (grupo 2) e

mulheres que faziam uso prévio (grupo 3). Para tanto, tais autores realizaram dosagens de glicose em jejum, colesterol total, LDL, HDL e triglicérides no início e após um ano de estudo.

Apenas 102 mulheres deram prosseguimento ao estudo, apresentando melhoras nos perfis lipídicos, com diminuição estatisticamente significativa na média de colesterol total, uma sensível redução do LDL e manutenção do HDL, não havendo aumento no triglicérides ou glicose. Para o grupo que não fez a terapia hormonal, não foram apresentados resultados estatisticamente significantes, sem diferenças para os perfis lipídicos.

Apesar dos referidos autores não terem levado em consideração medicações utilizadas e, ainda, o grupo dois apresentando um maior número de mulheres que praticavam atividade física (30,8%), o estudo apresentou boas indicações nas mulheres que iniciaram o uso da TH e as que já tinham feito, anteriormente, o uso de TH.

Glaser, York e Dimitaka, em 2011, realizaram um estudo prospectivo para analisar 300 mulheres (em pré e pós-menopausa), com objetivo de analisar os benefícios oferecidos por implantes subcutâneos de testosterona (média de 121 mg) de forma contínua nas sintomatologias somáticas, sociológicas e urogenitais, por meio da aplicação do Menopause Rating Scale (MRS) e o seu impacto na Health Related Quality of Life (HRQOL). Ainda, tais autores realizaram as dosagens iniciais de estradiol, testosterona e FSH para levar isso em consideração na administração da dosagem de testosterona nos implantes.

O MRS contém 11 itens que especificam sintomas e suas respectivas escalas de gravidade (5 pontos) relacionadas à menopausa, envelhecimento e mensurar as alterações advindas da TH. Tal questionário foi preenchido na consulta inicial e 12 semanas após a primeira inserção do implante de testosterona. Foram apresentadas melhoras clínicas e resultados significativos ($p < 0,001$) para as 11 categorias analisadas, indicando uma melhora na qualidade de vida em relação à escala total e às subescalas (psicológica, somática e urogenital) e, ainda, maiores doses dos implantes de testosterona estiveram relacionados às melhoras clínicas das pacientes nas ondas de calor, sudorese, desconforto cardíaco, insônia, humor depressivo, exaustão física e mental, problemas relacionados à sexualidade e desconfortos em articulações

ou grupos musculares. Porém, para as pacientes em pré-menopausa, não houve relação nas subescalas psicológicas e somáticas com as maiores doses de testosterona.

Em relação às queixas psicológicas, humor baixo, irritabilidade e ansiedade foram relatadas pelas pacientes em pré-menopausa e as pacientes em pós-menopausa foi observado uma maior tendência em relatar sintomas somáticos (ondas de calor, por exemplo), bem como uma maior prevalência no ressecamento vaginal (queixa urogenital) nesse grupo. As pacientes que possuíam um maior IMC apresentaram uma melhora maior na exaustão física e mental com a TH por meio dos implantes de testosterona.

De acordo com esse estudo, tais terapias foram bem indicadas pelas melhoras sintomatológicas nos grupos analisados, no entanto, algumas mulheres relataram alguns efeitos androgênicos colaterais, tais como aumento de pelos faciais e acne (leves) e três mulheres do estudo abandonaram a TH por não sentir nenhuma melhora. Ainda, não houve nenhum efeito adverso relacionado ao medicamento, também não sendo necessária nenhuma intervenção antibiótica para infecção no local da inserção do implante.

Seguindo nas sintomatologias que podem afetar a qualidade de vida, um estudo piloto prospectivo (GLASER et al., 2012) foi realizado em 23 mulheres com enxaqueca e em pré/pós-menopausa com implantes de testosterona de liberação sustentada (média de 130mg). Para tanto, esses autores avaliaram a gravidade da cefaleia com uma escala de 5 pontos preenchidas na consulta inicial e 3 meses após a TH. Todas as pacientes apresentaram exibiram deficiências androgênicas e uma baixa qualidade de vida por estudos anteriormente realizados nas amostras desse estudo.

Após a TH, todas apresentaram melhoras nas enxaquecas, sendo eficaz e indicado o seu uso para tal finalidade. E, ainda, durante a prática clínica, foram observadas melhoras em outros parâmetros: diminuição na dor mamária, ansiedade, TPM, sangramento disfuncional e outros. Após a coleta de dados, esses autores também observaram que algumas mulheres tiveram, também, com o uso associado de anastrozol (o qual inibe a aromatase que diminui o estrogênio), uma maior segurança para impedir as oscilações do estrogênio, configurando-se como uma forma de evitar os sintomas das enxaquecas.

Em relação as dosagens hormonais dos implantes, em 2013, Glaser, Kalantaridou, Dimitrakakis realizaram um estudo para determinar os níveis de testosterona em três grupos diferentes de mulheres em pré e pós-menopausa, medindo em intervalos de 4 a 16 semanas após a implantação, para os grupos 1 e 2, e um estudo farmacocinético em uma mulher (grupo 3) 6 semanas após a implantação por 26 horas (coleta venosa a cada duas horas). Houve variações significativas nos níveis de testosterona para os grupos e os autores recomendam e indicam, que a dosagem de testosterona deve ser baseada na eficácia clínica, na qual o efeito biológico e a tolerabilidade deverão determinar, e não os níveis de produção endógena e, assim, com o envelhecimento, os receptores androgênicos também podem se tornar resistentes à testosterona e precisarem de dosagens mais altas para apresentarem uma resposta. Não houve relatos de efeitos adversos além dos androgênicos colaterais esperados (que são reversíveis com a redução da dosagem de testosterona).

Com relação às dosagens de implantes subdérmicos de estradiol (50mg), foi realizado um estudo retrospectivo (WHEATLEY et al., 2016), por meio do prontuário de 114 mulheres na pós-menopausa, exibindo que um único implante de estradiol pode liberar hormônios além de 12 meses. Os autores não indicam sucessivas implantações de estradiol sem que a quantidade diminua para que seja necessária uma nova inserção, podendo, inclusive, permanecer com níveis altos após vários anos. Tal terapia foi bem indicada e tolerável para as mulheres, sendo indicada sempre um monitoramento para avaliar uma possível intolerância ou contraindicação à terapia com estrogênio.

Por fim, não foram encontrados artigos que se utilizaram de implantes intrauterinos com o fim do objetivo almejado nesta revisão integrativa. Apesar dos estudos apresentados, reitera-se a necessidade de mais pesquisas serem realizadas para observar os efeitos da TH por meio de implantes nessas mulheres, principalmente no sentido de englobar mais localidades, perfis mais diferentes das pacientes e outros tipos de hormônios, para que, por meio de estudos prospectivos de acompanhamento, se possa considerar a TH por implantes como uma alternativa segura para diminuir os efeitos sintomáticos da menopausa ou climatério.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos foram os benefícios do desempenho encontrados na TH em mulheres no climatério ou na menopausa, sendo, ainda, indicada por alguns autores, uma dosagem prevista baseada no peso inicial das pacientes e um corrente monitoramento dos níveis de hormônio. Implantes de estradiol ofereceram níveis bons de hormônio até 12 meses após a inserção dos implantes, podendo, inclusive, manter os níveis altos por alguns anos.

Não foram encontrados estudos que analisassem implantes intrauterinos para a TH nesta revisão, sendo relatados apenas subdérmicos. Os hormônios mais avaliados foram o estrogênio e a testosterona para a TH em mulheres na pré ou pós-menopausa.

As maiores indicações encontradas pelos resultados os estudos apresentados foram melhoras clínicas nas sintomatologias relacionadas à menopausa e/ou climatério, sendo estes: aumento da DMO, melhoras nos perfis lipídicos, diminuição das ondas de calor, insônia, exaustão física/mental, humor depressivo, enxaquecas, problemas sexuais ou articulares e musculares.

As maiores contraindicações estiveram relacionadas ao monitoramento dos hormônios para possíveis tolerâncias às dosagens ou a efeitos adversos. Além destes, alguns sintomas como acnes leves ou aumentos de pelos faciais também e aumento de peso também foram observados.

REFERÊNCIAS

1. BABER, R. J.; PANAY, Nr; FENTON, A. I. M. S. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. **Climacteric**, v. 19, n. 2, p. 109-150, 2016.
2. BACCARO, L. F. C. Entendendo a TH acima de 60 anos: para quem e como? FREBRASGO, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia [2018]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/334-entendendo-a-th-acima-de-60-anos-para-quem-e-como?highlight=WyJ0ZXJhcGlhliwiaG9ybW9uYWwiLCJwYXJhliwibWVub3BhdXNhlwIdGVyYXBpYSBob3Jtb25hbCIsImhvcml1bmlFslHBhcmEiXQ==>. Acesso em 22 de Fevereiro de 2022.
3. BRITTO, R. et al. Hormonal therapy with estradiol and testosterone implants: bone protection? **Gynecological Endocrinology**, v. 27, n. 2, p. 96-100, 2011.
4. BRITTO, R. et al. Improvement of the lipid profile in post menopausal women who use estradiol and testosterone implants. **Gynecological Endocrinology**, v. 28, n. 10, p. 767-769, 2012.
5. GELATTI, G. T. et al. Via de administração da reposição hormonal utilizada por mulheres pós-menopausa e a sua relação com as doenças apresentadas. **Biomotriz**, v. 9, n. 1, 2015.
6. GELATTI, G. T. et al. VIA DE ADMINISTRAÇÃO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL UTILIZADA POR MULHERES PÓS-MENOPAUSA E A SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS APRESENTADAS. XXVI **Salão de iniciação científica**, Porto Alegre – RS, 2014.
7. GLASER, R. et al. Testosterone pellet implants and migraine headaches: a pilot study. **Maturitas**, v. 71, n. 4, p. 385-388, 2012.
8. GLASER, R.; KALANTARIDOU, S.; DIMITRAKAKIS, C. Testosterone implants in women: pharmacological dosing for a physiologic effect. **Maturitas**, v. 74, n. 2, p. 179-184, 2013.
9. GLASER, R.; YORK, A. E.; DIMITRAKAKIS, C. Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS). **Maturitas**, v. 68, n. 4, p. 355-361, 2011.
10. LENTE, C. L.; VELASQUE, L. F. L. Efeitos da terapia hormonal na menopausa: Revisão de literatura. **Biosaúde**, v. 17, n. 2, p. 74-81, 2015.
11. Lopes, E. J. A., dos Santos, T. C., de Góes, P. M., Srougi, M. Implante subcutâneo de testosterona Subcutaneous testosterone implant [2018]. Disponível em: <https://eduardolopes.net.br/implante-subcutaneo-de-testosterona-subcutaneous-testosterone-implant/>. Acesso em 22 de fevereiro de 2022.
12. Page M. J., McKenzie J. E., Bossuyt P. M., Boutron I., Hoffmann T. C., Mulrow C. D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting

- systematic reviews. **BMJ** 2021; 372, n: 71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>
13. PARDINI, D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, p. 172-181, 2014.
 14. POLONINI, H. C.; BRANDÃO, M. A. F.; RAPOSO, N. R. B.. A terapia de reposição hormonal e a saúde da mulher no climatério: riscos e benefícios. **Revista de APS**, v. 14, n. 3, 2011.
 15. ROUSSET-JABLONSKI, C. Comment diagnostiquer la ménopause? RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi. **Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie**, v. 49, n. 5, p. 318-328, 2021.
 16. SHERWIN, B. B. Randomized clinical trials of combined estrogen-androgen preparations: effects on sexual functioning. **Fertility and Sterility**, v. 77, p. 49-54, 2002.
 17. TRICCO, A. C. et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. **Annals of internal medicine**, v. 169, n. 7, p. 467-473, 2018.
 18. WANNMACHER, L.; LUBIANCA, J. N. Terapia de reposição hormonal na menopausa: evidências atuais. **Ministério da Saúde. Brasília-DF**, 2004.
 19. WHEATLEY, S. et al. Clinical audit of estradiol implant therapy: Long duration of action and implications in non-hysterectomised women. **Maturitas**, v. 94, p. 84-86, 2016.
 20. ZAHAR, S. E. V. et al. Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de terapia de reposição hormonal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 51, p. 133-138, 2005.