

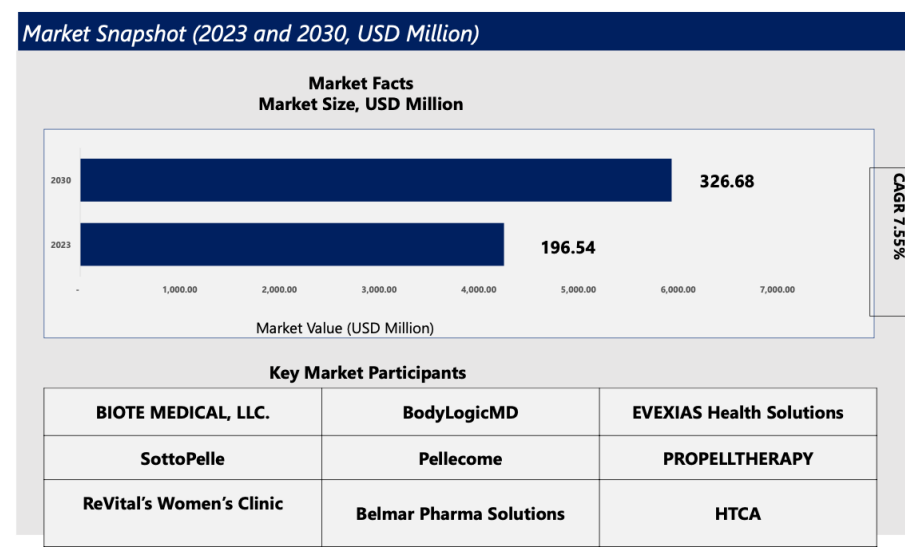
Sobre implantes hormonais absorvíveis

Izabelle Gindri, PhD.

A terapia hormonal com implantes (*pellets*) é um tratamento médico para substituir ou regular os hormônios. As aplicações da terapia hormonal em pellets abrangem uma vasta gama de desequilíbrios hormonais, incluindo sintomas da menopausa e da andropausa, bem como condições como baixa libido, fadiga, alterações de humor e declínio cognitivo. É particularmente benéfica para indivíduos que procuram uma solução cômoda e duradoura para as flutuações hormonais. Os pellets são prescritos com base nas necessidades hormonais únicas do paciente, assegurando uma abordagem personalizada e otimizada à reposição hormonal.

Os implantes absorvíveis são formas farmacêuticas sólidas estudadas há mais de 80 anos como uma estratégia de sobrepor dificuldades de outras vias de administração para o tratamento de desequilíbrios hormonais. Nos Estados Unidos os estudos pioneiros foram realizados por Dr. Greenblatt e Studd (1949) onde através da compressão ou fusão da substância ativa era possível obter pequenos discos ou bastonetes que, após inseridos no tecido subcutâneo, liberavam doses controladas da substância ativa por períodos prolongados de tempo (3-6 meses).

A difusão da utilização dos implantes absorvíveis ocorreu nos Estados Unidos inicialmente através das indústrias farmacêuticas Bartor, Shering e Organon, e na Europa pela Roussel, havendo inclusive a inclusão das fórmulas nas farmacopeias Americana e Britânica. Devido a questões comerciais, os implantes absorvíveis deixaram de ser produzidos majoritariamente por indústrias farmacêuticas e passaram a ser preparados por laboratórios certificados para produção de substâncias estéreis. Atualmente, esta é a principal forma de fornecimento de implantes subcutâneos nos Estados Unidos, na Europa e no Brasil. O valor de mercado americano projetado até 2030 é apresentado abaixo.



Source: Verified Market Research Analysis

Ao longo de todo este período de uso clínico, onde resultados satisfatórios foram alcançados, o uso de implantes subcutâneos absorvíveis tem sido extensamente estudado e a segurança e eficácia comprovada para uma série de condições clínicas associadas a desequilíbrios hormonais tanto em homens como também em mulheres (1-23). Distúrbios pré-menstruais, sintomas da menopausa e andropausa são os principais alvos dessa terapia. A grande vantagem dos implantes subcutâneos absorvíveis é a liberação controlada e prolongada que, além de evitar problemas com a adesão ao tratamento, reduz o nível de flutuação plasmática da substância promovendo um tratamento mais estável e eficaz.

No Brasil, a produção via laboratório de manipulação de substâncias estéreis é regulamentada pela ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a qual concede a Autorização de Funcionamento e Autorização Especial (necessária para manipulação de substâncias controladas) e pela Vigilância Sanitária local, órgão que inspeciona e monitora as atividades do estabelecimento com vistas à concessão e renovação de Alvará Sanitário (anualmente). Assim, laboratórios autorizados pela ANVISA podem produzir formas farmacêuticas sólidas e líquidas estéreis sendo que os implantes absorvíveis se enquadram nesta classe de substâncias, estando, portanto, regulamentadas pelo atendimento da RDC 67 que Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias¹.

Infelizmente, no Brasil, a partir de uma mal sucedida estratégia de marketing, criou-se uma denominação completamente dissociada da terapia originalmente proposta com os implantes, o termo `chip da beleza`, colocando em segundo plano a nomenclatura e a conceituação correta dos produtos que são, em última análise, formas sólidas de medicamentos manipulados para ser administrados pela via subcutânea ao invés da via oral, transdérmica ou intramuscular.

A ideia de chip da beleza surgiu do fato de que, uma vez re-equilibrados os níveis hormonais fisiológicos em pacientes que apresentavam distúrbios hormonais atingem uma condição fisiológica que lhes devolve capacidades antes diminuídas como energia, ânimo, vontade o que, conseqüentemente permite que passem a desempenhar funções antes abandonadas como exercícios físicos, cuidados pessoais, refletindo em sua saúde física e mental. Este reflexo, erroneamente reduzido à `beleza`, somado ao fato de que a forma sólida é colocada sob a pele, motivou o apelido de `chip da beleza`, o qual não representa sobremaneira a tecnologia atual. Portanto, esta nomenclatura fantasiosa de "chip da beleza" desqualifica o conceito terapêutico originalmente desenvolvido nos EUA, sendo que lá a nomenclatura adotada é simplesmente *hormone pellet therapy*.

Ressalta-se que para obter a autorização, o laboratório precisa comprovar que atende requisitos de infraestrutura e monitora parâmetros de qualidade como o número de partículas viáveis e não viáveis no ar e nas pessoas envolvidas na produção. Os processos de produção e esterilização devem ser validados e continuamente monitorados e, ao final de cada ciclo regulatório, a documentação é submetida e avaliada pela autoridade sanitária nacional (FDA nos EUA, Anvisa no Brasil, CE na Europa).

¹

A adoção de critérios rigorosos de qualidade é fundamental para empresas que se dedicam a produzir este tipo de forma farmacêutica. Entre os principais parâmetros que devem ser controlados na produção de implantes absorvíveis destacam-se: peso médio, teor, dureza, perfil de dissolução, esterilidade e endotoxinas. O peso médio e o teor garantem que o implante apresente a quantidade de substância ativa descrita no rótulo. Os parâmetros de dureza e o perfil de dissolução garantem que o implante irá se dissolver como projetado, de forma controlada e prolongada durante o tempo de uso. Por fim, ensaios de endotoxinas e esterilidades são fundamentais para comprovar que o produto atende os requisitos microbiológicos que garantem segurança para o paciente. Todos esses ensaios devem ser realizados e os resultados analisados para aprovação previamente à liberação do produto final.

Uma das principais vantagens da terapia hormonal em pellets é a sua capacidade de imitar o padrão natural de liberação de hormonais do corpo, evitando os picos e vales associados a outras formas de substituição hormonal. Esta liberação hormonal mais estável ajuda a aliviar os sintomas de forma mais eficaz e reduz a probabilidade de efeitos secundários. Além disso, a conveniência de necessitar apenas de algumas inserções de *pellets* por ano, em comparação com as aplicações diárias de cremes ou a necessidade de se lembrar de tomar comprimidos, torna-a uma opção atrativa para quem tem um estilo de vida agitado.

Foi demonstrado que a terapia melhora os sintomas físicos associados aos desequilíbrios hormonais e a qualidade de vida em geral. Os pacientes relatam frequentemente níveis de energia melhorados, melhor humor, aumento da libido e melhor função cognitiva. Além disso, a diminuição do risco de problemas cardiovasculares e de perda de densidade óssea associada a desequilíbrios hormonais faz da terapia hormonal com pellets uma abordagem abrangente e preventiva da saúde hormonal. No entanto, é essencial que as pessoas consultem um profissional de saúde para garantir uma avaliação, monitorização e ajuste adequados dos níveis hormonais com base nas necessidades e respostas individuais.

Portanto, a tecnologia da implantes absorvíveis é uma importante alternativa terapêutica com resultados clínicos satisfatórios comprovados ao longo de anos nos tratamentos que exigem a liberação de uma substância de forma controlada e prolongada. Esta forma farmacêutica, reconhecida internacionalmente, tem se mostrado uma estratégia resolutiva e segura, promovendo adesão a longo prazo dos pacientes que optam por essa alternativa.

REFERÊNCIAS

1. Brincat M, Magos AL, Studd JWW et al (1984) Subcutaneous hormone implants for the control of climacteric symptoms. *Lancet* i: 16-18.
2. Cardozo L, Gibb DMF, Tuck SM et al (1984) The effects of subcutaneous implants during the climacteric. *Maturitas* 5: 177-184.
3. Gangar K, Cust M & Whitehead MI (1989) Symptoms of oestrogen deficiency associated with supraphysiological plasma oestradiol concentrations in women with oestradiol implants. *British Medical Journal* 299: 601-602.

4. Glaser R, York AE, Dimitrakakis C. Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS). *Maturitas*. 2011 Apr;68(4):355-61. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.12.001. Epub 2010 Dec 21. PMID: 21177051.
5. Glaser RL, Dimitrakakis C. Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: a prospective, observational study. *Maturitas*. 2013 Dec;76(4):342-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.08.002. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24028858.
6. Glaser R, Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: myths and misconceptions. *Maturitas*. 2013 Mar;74(3):230-4. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.01.003. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23380529.
7. Glaser R, Kalantaridou S, Dimitrakakis C. Testosterone implants in women: pharmacological dosing for a physiologic effect. *Maturitas*. 2013 Feb;74(2):179-84. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.11.004. Epub 2012 Dec 21. PMID: 23265303.
8. Glaser R, Dimitrakakis C, Trimble N, Martin V. Testosterone pellet implants and migraine headaches: a pilot study. *Maturitas*. 2012 Apr;71(4):385-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.01.006. Epub 2012 Feb 10. PMID: 22310106.
9. Glaser R, Dimitrakakis C. Testosterone and breast cancer prevention. *Maturitas*. 2015 Nov;82(3):291-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.06.002. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26160683.
10. Cathcart-Rake E, Novotny P, Leon-Ferre R, Le-Rademacher J, Storrick EM, Adjei AA, Terstriep S, Glaser R, Giuliano A, Mitchell WR, Page S, Austin C, Deming RL, Ferreira MA, Lafky JM, Birrell SN, Loprinzi CL. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone for treatment of postmenopausal women with aromatase inhibitor-induced arthralgias: Alliance study A221102. *Support Care Cancer*. 2021 Jan;29(1):387-396. doi: 10.1007/s00520-020-05473-2. Epub 2020 May 6. PMID: 32372176; PMCID: PMC7644633.
11. Greenblatt RB & Suran (1949) Indications for hormone pellets in the therapy of endocrine and gynaecological disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 57: 294.
12. JOHN W. W. STUDD ROGER N. J. SMITH. Oestradiol and testosterone implants. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism—1993*.
13. Lobo RA, March CM & Goebelsmann U (1980) Subdermal oestradiol pellets following hysterectomy and oophorectomy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 138: 714-719.
14. Magos AL & Studd JWW (1990) Hormone implants in gynaecology. In Studd J (ed.) *Progress in Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 8, pp 313-334. London: Churchill Livingstone.
15. Magos AL, Zilkha KJ & Studd JWW (1983) Treatment of menstrual migraine by oestradiol implants. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 46: 1044-1046.

16. Savvas M, Studd JWW, Fogelman let al (1988) Skeletal effects of oral oestrogen compared with subcutaneous oestrogen and testosterone in postmenopausal women. *British Medical Journal* 297: 331-333.
17. Studd JWW, Savvas M, Watson Net al (1990) The relationship between plasma estradiol and the increase in bone density in postmenopausal women after treatment with subcutaneous hormone implants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 163: 1474-1479.
18. Thorn MH, Collins WP & Studd JWW (1981) Hormonal profiles in postmenopausal women after therapy with subcutaneous implants. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 88: 426-433.
19. Donovan GS. Low complication rates of testosterone and estradiol implants for androgen and estrogen replacement therapy in over 1 million procedures. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021 May 27;12:20420188211015238. doi: 10.1177/20420188211015238. PMID: 34104398; PMCID: PMC8165877.
20. Kresch E, Lima TFN, Molina M, Deebel NA, Reddy R, Patel M, Loloi J, Carto C, Nackeeran S, Gonzalez DC, Ory J, Ramasamy R. Efficacy and safety outcomes of a compounded testosterone pellet versus a branded testosterone pellet in men with testosterone deficiency: a single-center, open-label, randomized trial. *Sex Med.* 2023 Mar 17;11(2):qfad007. doi: 10.1093/sexmed/qfad007. PMID: 36936900; PMCID: PMC10022718.
21. McCullough AR, Khera M, Goldstein I, Hellstrom WJ, Morgentaler A, Levine LA. A multi-institutional observational study of testosterone levels after testosterone pellet (Testopel®) insertion. *J Sex Med.* 2012 Feb;9(2):594-601. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02570.x. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22240203.
22. Pastuszak AW, Mittakanti H, Liu JS, Gomez L, Lipshultz LI, Khera M. Pharmacokinetic evaluation and dosing of subcutaneous testosterone pellets. *J Androl.* 2012 Sep-Oct;33(5):927-37. doi: 10.2164/jandrol.111.016295. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22403285.
23. Kelleher S, Howe C, Conway AJ, Handelsman DJ. Testosterone release rate and duration of action of testosterone pellet implants. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Apr;60(4):420-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.01994.x. PMID: 15049955.