

DEFICIÊNCIA ANDROGÊNICA NA MULHER

HELENA PRONI FONSECA¹, ALESSANDRO SCAPINELLI^{2*}, TSUTOMU AOKI³, JOSÉ MENDES ALDRIGHI⁴

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP

RESUMO

As evidências sugerem que a deficiência androgênica na mulher exibe como principal manifestação clínica a disfunção sexual, especialmente a queda da libido. Entretanto, outros fatores podem também estar implicados na gênese da disfunção sexual, como o relacionamento interpessoal, os estressores sociais, o sedentarismo e o próprio fator masculino. A prevalência da disfunção sexual feminina oscila entre 9% e 43% e recentemente muitos estudos têm mostrado que a reposição com androgênios não só melhora o desempenho sexual, mas também os distúrbios do humor e sintomas vasomotores. Por isso, o profissional de saúde deve sempre incluir no diagnóstico diferencial da disfunção sexual a Síndrome de Deficiência Androgênica, mesmo em mulheres com concentrações séricas normais de estrogênios. O presente artigo tem como objetivo revisar os aspectos práticos da Síndrome de Deficiência Androgênica, enfocando especialmente o diagnóstico e tratamento. Para tanto, nos valem da análise de 105 artigos publicados em revistas indexadas no PUBMED nos últimos 51 anos (até maio de 2010), incluindo consensos e opiniões de especialistas. Como conclusão, a Síndrome de Deficiência Androgênica na mulher é negligenciada, existindo ainda muitas controvérsias quanto ao seu diagnóstico e terapêutica, especialmente no tocante à escolha do androgênio, a via de administração e o tempo de duração de uso.

UNITERMOS: Testosterona. Androgênios. Menopausa.

*Correspondência:

Rua Ernesto de Oliveira
nº 40 apto. 73
Jardim Vila Mariana
São Paulo - SP
CEP: 04116-170

INTRODUÇÃO

A deficiência androgênica (DA) caracteriza-se como uma síndrome decorrente da redução da produção ou ação androgênica, podendo ocorrer em qualquer idade.

Entretanto, fisiologicamente o envelhecimento pode cursar com queda na produção de androgênios, tanto dos ovários como das adrenais, especialmente da dehidroepiandrosterona (DHEA)¹. Porém, em mulheres jovens, qualquer redução dos androgênios pode sinalizar a DA, como a observada naquelas submetidas à ooforectomia ou nas com hipogonadismo hipogonadotrófico, disgenesias gonádicas e disfunção adrenal (síndrome de Addison); Entretanto, outras condições podem redundar na DA, como o uso de estrogênios, tamoxifeno, fenitoína, cafeína, etanol, hipertireoidismo, gravidez e cirrose hepática². Uma vez que ao aumentarem a proteína carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) podem reduzir as frações livres dos androgênios³.

A deficiência androgênica na mulher passou a ser considerada importante entidade clínica a partir de 2002, quando na Universidade de Princeton foi realizada uma reunião, que culminou num consenso que a definiu como uma síndrome constituída por

redução do desejo sexual, diminuição da sensação de bem-estar ou mudança de humor, fadiga persistente e inexplicável, perda de massa óssea, redução da força muscular, rarefação dos pelos e alterações de memória e função cognitiva⁴.

Embora não existam dados sobre a prevalência deste agravo, estima-se que 16 milhões de mulheres norte-americanas, acima dos 50 anos apresentam redução do desejo sexual (principal sintoma da síndrome), sendo que somente uma parte significativa delas exibe queda nas concentrações séricas de androgênios⁵. Por esse motivo, muitos autores justificam o incremento na prescrição de testosterona, apesar das controvérsias da sua eficácia na disfunção sexual⁶. Ademais, deve também ser considerado que a prescrição isolada de estrogênios, independente da via, não propicia benefícios sobre a libido e frequência coital⁷.

Assim, ante a essa polêmica, a presente revisão incluiu a busca de artigos indexados no PUBMED de 1959 a maio de 2010, tendo sido identificados 105 artigos e sendo selecionados 17 (quatro estudos randomizados duplo-cego placebo controlados de até quatro meses de duração, oito revisões da literatura e dois consensos de especialistas). Como principal objetivo a

1. Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Ciências Médica da Santa Casa de São Paulo; corresponsável da liga de Ginecologia Endocrinológica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP
2. Especialista em Ginecologia e Obstetria; pós-graduando do departamento de Obstetria e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP
3. Professor Doutor - Diretor do departamento de Obstetria e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP
4. Professor titular da Clínica de Ginecologia Endócrina, Climatério e Anticoncepção (GECLAN) da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP

revisão pretende caracterizar os aspectos práticos do diagnóstico da Síndrome de Deficiência Androgênica, bem como as opções terapêuticas para um agravo que compromete significativamente a qualidade de vida da mulher.

A REVISÃO

Os androgênios são esteroides C19 originários do colesterol e, entre as principais fontes produtoras na mulher, incluem-se as adrenais, os ovários e tecidos periféricos como o adiposo, muscular e cutâneo. A esteroidogênese com suas respectivas taxas de produção e respectivos órgãos envolvidos está evidenciada na Figura 1, podendo-se notar que a testosterona (T) representa a via final dos androgênios, sendo oriunda da conversão da androstenediona (A) no sangue (50% dos ovários, 25% das adrenais e 25% da conversão periférica). A deidroepiandrosterona (DHEA), por sua vez, representa o principal precursor dos androgênios A e T tendo sua produção nos ovários (20%), adrenal (50%) e derivada do sulfato de deidroepiandrosterona (S-DHEA) sanguíneo (30%). No estágio da pós-menopausa, a DHEA, principal fonte dos androgênios, exibe queda de 60%, propiciando quadro de hipoandrogenismo, que pode redundar em comprometimento dos ossos, músculos, cérebro, glândula mamária, vagina, e do metabolismo dos lipídios, insulina e glicose⁸.

Ao contrário do estradiol, esteroide ativo, produzido pelos ovários e que alcança todos os tecidos, a DHEA representa um precursor inativo, sendo transformada em androgênios ativos, apenas em tecidos periféricos que contêm as enzimas

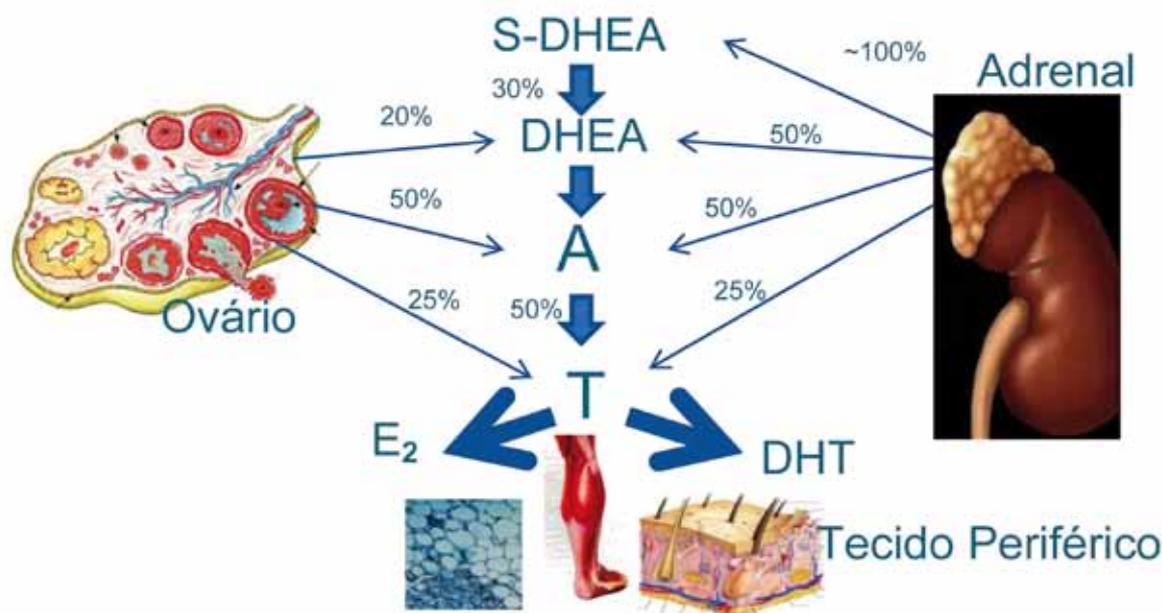
necessárias para a continuação do processo de esteroidogênese; assim, cada tecido constrói sua própria identidade hormonal (intracrinologia), evitando a exposição desnecessária de esteroides ativos na circulação⁹. Diferente da DHEA, sua forma sulfatada, o S-DHEA é lipofílico e, por isso, por não conseguir penetrar na célula, se constitui num *pool* de reserva.

A testosterona e seu principal metabólito ativo (diidrotestosterona-DHT), por sua vez, representam os androgênios de maior potência. Seus efeitos biológicos são expressos pelas suas frações livres, sua inativação ocorre preferencialmente no fígado e sua excreção é fecal ou renal.

No tocante ao diagnóstico da deficiência androgênica na mulher, devem ser incluídos a anamnese, exame físico e laboratorial. A determinação sérica da testosterona, apesar de ser exame economicamente acessível, é questionável, pois os testes com radioimunoensaios apresentam baixa especificidade e sensibilidade. Ademais, não são capazes de detectar valores muito baixos de testosterona e ainda não há padrão de normalidade para a população feminina¹⁰. Atualmente, a principal indicação para a determinação sérica da testosterona é para monitorizar as concentrações suprafisiológicas durante a terapia. O padrão-ouro para a determinação sérica da testosterona é a diálise por equilíbrio de testosterona livre, mas seu alto custo e difícil acesso os torna de indicação limitada.

Apesar de todas essas limitações e mesmo já sabendo que os valores séricos da testosterona podem não corresponder à ação biológica (intracrinologia), muitos autores preconizam seu uso na prática clínica e consideram que valores da testosterona livre

Figura 1 - Esteroidogênese ovariana, adrenal e periférica dos principais hormônios relacionados à função sexual feminina

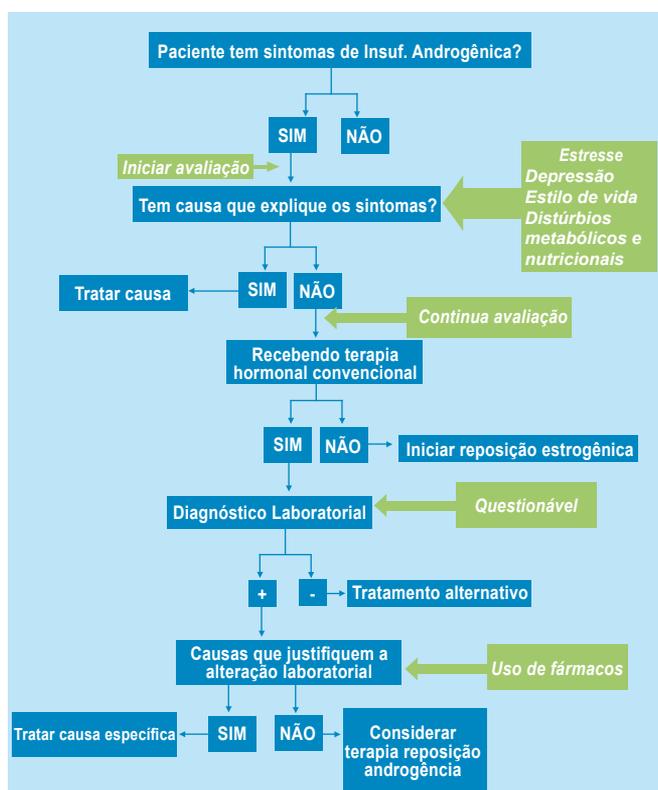


E2= estradiol e DHT= dehidrotestosterona DHEA= dehidroepiandrosterona
S-DHEA= sulfato de dehidroepiandrosterona A= androstenediona e T= testosterona

$\leq 1/4$ do valor normal para a idade reprodutiva são sugestivos da Síndrome da Deficiência Androgênica¹¹.

O consenso de Princeton sugere o diagnóstico de DA e recomenda seu tratamento quando mulheres com falência ovariana prematura ou menopausa fisiológica exibem sinais e sintomas, incluindo redução do desejo sexual, diminuição da sensação de bem-estar ou mudança de humor, fadiga persistente e inexplicável, perda de massa óssea, redução da força muscular, rarefação dos pêlos e alterações de memória e função cognitiva³ (Algoritmo 1).

Algoritmo 1 - Diagnóstico da deficiência androgênica



A justificativa para a persistência de sintomas nas usuárias da terapia hormonal convencional adequada baseia-se na menor produção de DHEA pelas adrenais e na menor atividade enzimática para conversão da mesma em esteroides ativos; e é por isso, que muitos autores consideram que a DHEA deveria ser o hormônio fisiológico a ser repostado após a menopausa e não o estrogênio¹¹.

Embora não existam androgênios aprovados pelo FDA (*Food and Drugs Administration*) para tratamento da disfunção sexual feminina, constata-se abusivo número de prescrições visando essa queixa. Assim, o tratamento da disfunção sexual, até o presente momento, com reposição androgênica tem sido feito empiricamente, inclusive no Brasil.

Os autores que preconizam a terapia com testosterona, associam-na ao estrogênio. Muitos têm mostrado eficácia em

relação aos sintomas da deficiência androgênica, especialmente sobre a disfunção sexual, sintomas vasomotores e aumento na densidade mineral óssea e força muscular¹², além do que há estudos que observaram que a associação reduz o risco cardiovascular e a ocorrência de lesão hepática¹⁰.

Entre os efeitos adversos devem ser considerados acne, ganho de peso, aumento de pelos faciais, piora do perfil lipídico, alterações na função hepática e mais raramente mudanças no timbre da voz, clitoromegalia e virilização do feto feminino, caso ocorra gestação durante o tratamento¹³. Entretanto, em doses adequadas de 300 mcg diários de testosterona, estes efeitos são pouco relatados.

Existe ainda uma preocupação do impacto da testosterona e de seus metabólitos sobre a mama e endométrio em mulheres que expressam aromatasas de maneira anormal. Assim, neste grupo, poderia ocorrer maior conversão dos androgênios em estrogênios e explicaria o maior risco oncogênico. Entretanto, essas constatações ainda permanecem controversas na literatura, pois existem estudos epidemiológicos que demonstram aumento do risco, enquanto outros não evidenciaram tal associação¹³. Apesar disso, é recomendável que as mulheres em uso de androgênios devam ser monitoradas para o câncer de endométrio e mama, seguindo as mesmas recomendações empregadas na terapia hormonal convencional.

Outra questão ainda não definida é sobre o possível risco cardiovascular da testosterona ministrada por via oral¹⁴, pois os estudos têm desvelado incremento da fração LDL, diminuição da HDL colesterol e maior distribuição da gordura abdominal (padrão androgênico), promovendo aumento de citocinas inflamatórias e redução da adiponectina.

Mais recentemente, a literatura apresentou estudos com um *patch* de testosterona¹⁵ em mulheres menopausadas demonstrando melhora na função sexual. Todavia, os resultados carecem de uma avaliação dos efeitos a longo prazo, apontando para a necessidade de novos estudos na área. Além disso, este método ainda não se encontra disponível no Brasil, não sendo aprovado pela Anvisa.

Androgênios comercializados

As principais vias de administração dos androgênios são citadas abaixo. Produtos sublinguais, bucais e subcutâneos não são recomendados pelos órgãos de vigilância farmacêutica.

A) Injetáveis (industrializados):

Podem ter uma base oleosa, cuja liberação é lenta, ou uma base de éster, que proporciona rápida disponibilização de T livre para a circulação. São comercializados como diferentes ésteres de testosterona, associados ou não, aos estrogênios. Geram maior risco de exposição a doses suprafisiológicas, aumentando o risco de efeitos adversos.

O decanoato de testosterona é um esteroide anabolizante e sua ação androgênica é indireta por reduzir o SHBG e aumentar a fração livre de testosterona. Seu uso (na dose de 50mg), a cada 40 dias e, no máximo, seis aplicações ao ano, constitui opção mais segura, sendo bem aceito pelas pacientes¹⁶.

B) Oraís (manipulação e industrializados):

Os androgênios administrados por via oral apresentam rápida metabolização pelo fígado, podendo acarretar hepatotoxicidade e distúrbios gastrointestinais, além de poder reduzir o HDL e elevar

o LDL colesterol. Dentre as formulações disponíveis destaca-se a metil testosterona, pois exibe menos efeitos gastrointestinais e é melhor tolerada¹⁶. Este produto deve ser manipulado e a dose varia de 1,25mg a 2,5mg ao dia.

Outras opções são a testosterona micronizada e o DHEA¹⁷.

C) Adesivo transdérmico de testosterona (industrializado)¹⁷:

Cada sistema transdérmico de 28cm² contém 8,4mg de testosterona, liberando 300µg/dia. Constitui a opção de tratamento mais fisiológica, devendo ser substituído a cada três ou quatro dias. Ainda não é comercializado no Brasil, nem aprovado pela Anvisa.

D) Testosterona tópica (manipulação)¹⁷:

O creme de propionato de testosterona 1% a 2% em petróleo branco constitui boa opção, devendo ser aplicado diariamente em clitoris e pequenos lábios.

CONCLUSÃO

Apesar do relato de efeitos benéficos sobre a disfunção sexual e de outros sintomas da síndrome de DA, bem como da segurança a curto-prazo (seis meses) estarem bem estabelecidos, os efeitos da terapia com androgênios a longo prazo ainda não estão bem documentados¹⁷.

As mulheres na menopausa com Síndrome de Deficiência Androgênica representam uma das mais importantes indicações da terapia com androgênios, pois promove melhoria da qualidade de vida. Julgando o tratamento necessário, o médico deve informar a paciente sobre possíveis riscos, efeitos adversos e eficácia do tratamento. Na prescrição, recomenda-se atenção com a dose, o via, o tempo de administração e a rígida monitorização hepática, lípidos e mamária.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

ANDROGEN DEFICIENCY IN WOMEN

The evidences suggest that androgen deficiency in women induces sexual dysfunction as the main clinical manifestation, especially reduction of libido. However, other factors may be involved in the disease genesis, such as interpersonal relationships, social stressors, sedentarism and the partner. Prevalence of sexual problems among women ranges from nine to 43% and, recently, many studies have reported that androgens are beneficial not only for the sexual function of women, but for mood disorders and vasomotor symptoms. That is why the physician should include androgen deficiency syndrome as differential diagnosis, even in women with adequate levels of estrogen. Our goal was to present practical aspects of this disease, emphasizing diagnosis and focusing on treatment. This survey covered all the publications indexed in PUBMED in

the last 51 years ending May 2010, including consensus and expert opinions; 105 articles were identified. We conclude that the syndrome of androgen deficiency in women is overlooked in clinical practice. There is controversy in literature regarding diagnosis and treatment including choice of drug, route of administration and time of application. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(5): 579-82]

Key words: Testosterone. Androgens. Menopause.

REFERÊNCIAS

1. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez JL, Candau B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2396-402.
2. Basson R, Althof S, Davis S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2004;1:24-34.
3. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril.* 2002;77:660-5.
4. Krapf JM, Simon JA. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Maturitas.* 2009;63:213-9.
5. Basson R. Hormones and sexuality: current complexities and future directions. *Maturitas.* 2007;57:66-70.
6. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterona (Prasterona) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause.* 2009;16:923-31.
7. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Bélanger A, Simard J, Lin SX, et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev.* 2003;24:152-82.
8. Labrie F, Luu-The V, Belanger A, Lin S-X, Simard J, Labrie C. Is DHEA a hormone? *Starling review.* *J Endocrinol* 2005;187:169-96.
9. Guay AT. Screening for androgen deficiency in women: methodological and interpretive issues. *Fertil Steril.* 2002;77:83-88.
10. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Cusan L, Gomez JL, Girard G, et al. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause.* 2009;16:897-906.
11. De Paula FJF, Soares Jr. JM, Haidar MA, Lima GR, Baracat EC. The benefits of androgens combined with hormone replacement therapy regarding to patients with postmenopausal sexual symptoms. *Maturitas.* 2007;56:69-77.
12. Udoff LC. Androgen production and therapy in women. [Monograph on the Internet]. UpToDate online; 2009. Available from: <http://www.uptodate.com>.
13. Bulun SE, Lin Z, Imir G, Demura M, Yilmaz B, Martin R, et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacol Rev.* 2005;57:359-83.
14. Braunstein GD. Safety of testosterone treatment in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2007;88:1-17.
15. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med.* 2008;359:2005-17.
16. Testosterone: drug information. UpToDate online; 2009. Available from: <http://www.uptodate.com>.
17. Shifren JL. Sexual dysfunction in women: management. UpToDate online; 2009. Available from: <http://www.uptodate.com>.

Artigo recebido: 02/09/09
Aceito para publicação: 04/06/10
