

# Síndrome de insuficiência androgênica – critérios diagnósticos e terapêuticos

Androgen insufficiency syndrome – diagnostic and therapeutic criteria

CÉSAR EDUARDO FERNANDES<sup>1</sup>  
JOEL RENNÓ JR.<sup>2</sup>  
ELIANA AGUIAR PETRI NAHAS<sup>3</sup>  
NILSON ROBERTO DE MELO<sup>4</sup>  
JOSÉ ARNALDO DE SOUZA FERREIRA<sup>5</sup>  
ROGÉRIO BONASSI MACHADO<sup>6</sup>  
SÉRGIO PEIXOTO<sup>7</sup>

## Resumo

A síndrome da insuficiência androgênica na mulher (SIA) desperta, mesmo nos dias atuais, muitas discussões e encerra muitas controvérsias. Sabe-se, no entanto, que os níveis plasmáticos de testosterona declinam progressivamente ao longo do período reprodutivo. Conceitua-se a SIA como o conjunto de sintomas clínicos, a presença de biodisponibilidade diminuída de testosterona e os níveis normais de estrogênios. Entre os principais sintomas, citam-se o comprometimento do bem-estar, o humor disfórico, a fadiga sem causa aparente, o comprometimento do desejo sexual, o emagrecimento e a instabilidade vasomotora em mulheres pós-menopáusicas sob terapêutica estrogênica. Esses sintomas, no entanto, são potencialmente atribuíveis a diferentes etiologias e dificultam o correto diagnóstico na maioria dos casos, ainda que ele seja lembrado com frequência em pacientes que se submetem à ooforectomia bilateral.

O diagnóstico da SIA parece ser essencialmente clínico, não havendo a necessidade das dosagens laboratoriais para a sua comprovação. Não se deve indicar a terapêutica androgênica (TA) em pacientes que não estejam adequadamente estrogênizadas. Considera-se a testosterona o hormônio ideal para a TA. As pacientes com sintomas sugestivos de SIA, excluídas outras causas identificáveis, especialmente se pós-menopáusicas, são candidatas à TA. Não existem dados de segurança sobre a TA em usuárias em longo prazo. A via transdérmica – através de adesivos, cremes e gel – parece ser preferível à oral.

Palavras-chave: Deficiência androgênica, terapêutica androgênica, disfunção sexual feminina.

## Recebido: 20/03/2006 - Aceito: 27/03/2006

1 Professor livre-docente e chefe da Clínica Ginecológica da Disciplina de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina do ABC

2 Doutor em medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); coordenador do Projeto de Atenção à Saúde Mental da Mulher (Projeto Pró-Mulher) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3 Professora Doutora do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, São Paulo.

4 Professor Livre Docente do Departamento de Obstetria e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5 Professor Assistente Doutor da Disciplina de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina do ABC.

6 Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

7 Professor Titular da Disciplina de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina do ABC; Professor Associado do Departamento de Obstetria e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: César Eduardo Fernandes. Rua Pedro Vitor Massote, 18 – 04396-420 São Paulo/SP. E-mail: cesarefernandes@uol.com.br

## Abstract

The women's androgen insufficiency syndrome (AIS) arises, even nowadays, many debates and clears a lot of controversies. It is known, however, that the plasmatic levels of testosterone gradually decline through the reproductive period. AIS is appraised as a set of clinical symptoms, bioavailability presence diminished of testosterone and normal levels of estrogen. Among the main symptoms that remind the diagnosis are the well-being impairment, dysphoric mood, the fatigue without apparent cause, the sexual desire impairment, the loss of weight and the vasomotor instability in postmenopausal women receiving estrogen. These, however, are potentially attributable to the different etiologies and make it difficult to give the correct diagnosis in

Os hormônios sexuais, em especial os estrogênicos e os androgênicos, têm efeitos bem conhecidos na modulação estrutural e funcional de muitos tecidos genitais, incluindo o útero, a vagina, as glândulas perineurais, o vestíbulo vaginal, o clitóris, os grandes e os pequenos lábios.

O termo "androgênio" refere-se aos esteróides com 19 átomos de carbono. São precursores obrigatórios para a síntese dos estrogênicos e estão associados à masculinidade e às características sexuais masculinas. Nas mulheres, exercem uma função essencial sobre a sexualidade, influenciando o desejo, o humor, a energia e o bem-estar. (Breuer, 1980; Davis e Burger, 1996). Além dos efeitos genitais e sobre a sexualidade, os androgênicos e os estrogênicos atuam também no sistema nervoso central, no córtex e em estruturas hipotalâmicas e límbicas. Influenciam a liberação dos neurotransmissores e modulam importantes funções, como as relacionadas à sensibilidade, à percepção e ao prazer (Ciocca *et al.*, 1995; Bancroft, 1989). Vê-se, portanto, que os estrogênicos e os androgênicos estão integrados e participam do arcabouço e da função de estruturas periféricas e centrais envolvidas na saúde, no comportamento e no bem-estar das mulheres.

A despeito das ações atribuídas aos androgênicos, o conceito da síndrome da insuficiência androgênica na mulher (SIA) desperta, mesmo nos dias atuais, muitas discussões e encerra muitas controvérsias, ainda que, curiosamente, em concentrações molares, os androgênicos predominem no plasma, em comparação aos estrogênicos. Os androgênicos são, portanto, os esteróides sexuais mais abundantes na circulação sanguínea, tanto em homens quanto em mulheres.

## Biosíntese dos androgênicos nas mulheres

Os principais androgênicos produzidos pelas mulheres incluem a testosterona (T), a androstenediona ( $\Delta_4A$ ), a deidroepiandrosterona (DHEA), o sulfato de deidro-

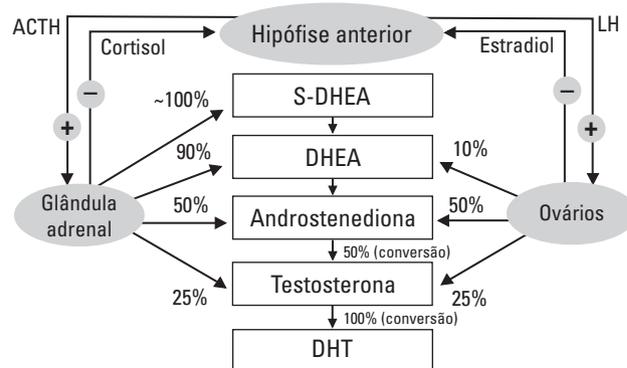
epiandrosterona (S-DHEA) e a deidrotestosterona (DHT). A testosterona tem sido referida habitualmente como a principal representante da androgenicidade plasmática em mulheres. Circula no sangue, em grande parte ligada a proteínas carreadoras, principalmente à SHBG (*sex hormone-binding globulin*). A fração não ligada às proteínas transportadoras representa a denominada fração livre da testosterona, que se constitui na sua porção biologicamente ativa.

Key-words: Androgen deficiency, androgen therapy, female sexual dysfunction.

Durante os anos de vida reprodutiva, os androgênicos são produzidos pelo córtex da glândula adrenal, mais especificamente pela chamada zona reticular, e pelos ovários, em plena função nesta etapa da vida (Figura 1). As mulheres saudáveis, com função ovariana normal, produzem nesta época da vida aproximadamente 300 mcg/dia de testosterona, o que equivale a cerca de 5% da produção diária masculina (Buster *et al.*, 1999).

Aproximadamente 25% dos androgênicos plasmáticos circulantes são sintetizados diretamente pelos

epiandrosterona (S-DHEA) e a deidrotestosterona (DHT). A testosterona tem sido referida habitualmente como a principal representante da androgenicidade plasmática em mulheres. Circula no sangue, em grande parte ligada a proteínas carreadoras, principalmente à SHBG (*sex hormone-binding globulin*). A fração não ligada às proteínas transportadoras representa a denominada fração livre da testosterona, que se constitui na sua porção biologicamente ativa.



ACTH: hormônio adrenocorticotípico; DHEA: deidroepiandrosterona; S-DHEA: sulfato de deidroepiandrosterona; DHT: deidrotestosterona; LH: hormônio luteinizante (Buster *et al.*, 1999).

**Figura 1.** Produção de androgênicos pela glândula adrenal, pelos ovários e os percentuais de conversão periférica dos hormônios em mulheres durante os anos reprodutivos.

ovários e, igualmente, outros 25%, de forma direta pelas adrenais. O restante é produzido por meio da chamada conversão periférica (Labrie *et al.*, 2000). De outra parte, a síntese de estrogênios a partir dos androgênios é feita nos ovários pela inter-relação existente entre as células da camada tecal e as células da granulosa. Os androgênios sintetizados na teça, por meio de difusão, chegam às células da granulosa e, através do sistema enzimático da aromatase, são convertidos em estrogênios.

O hormônio adrecorticotrófico (ACTH) é responsável pelo estímulo da função esteróidica do córtex adrenal como um todo e, por conseguinte, estimula a secreção androgênica pela zona reticular adrenal. Entretanto, ao que tudo indica, não os androgênios, mas, sim, apenas o cortisol, através de retroalimentação negativa, é responsável pela regulação da secreção hipotalâmica e hipofisária, respectivamente, do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e do ACTH.

Por outro lado, a síntese de estrogênios a partir dos androgênios nos ovários é regulada pelo hormônio luteinizante (LH) e pelo hormônio folículo-estimulante (FSH). Este atua predominantemente nas células da granulosa, enquanto o LH atua em múltiplos sítios, incluindo a teca, o estroma, as células da granulosa e as células luteínicas. Nas células da granulosa, o LH regula a biosíntese da androstenediona e da testosterona. As células da granulosa, por seu turno, expressam receptores para FSH, enquanto o aumento dessa gonadotrofina incrementa os seus próprios receptores. Ademais, o FSH modula a atividade da aromatase nas células da granulosa, contribuindo para aumentar a conversão de androgênios em estrogênios. Um efeito sinérgico é observado entre FSH e produção de estradiol. Na medida em que se observam níveis crescentes de estradiol, percebe-se uma potencialização da atividade do FSH e da capacidade de aromatização nas células da granulosa.

De outra parte, a conversão de esteróides precursores, originários da adrenal ou dos ovários, em androgênios ativos nos tecidos periféricos é de capital importância. Por esse mecanismo, o S-DHEA e a  $\Delta_4$ A podem ser convertidos periféricamente em testosterona e nos tecidos-alvo em DHT. Outra alternativa a ser lembrada é a conversão periférica desses precursores androgênicos, em especial da androstenediona e da testosterona, respectivamente, em estrona e estradiol.

Em outras palavras, a depender das necessidades teciduais específicas e da expressão tecidual das enzimas envolvidas, a testosterona pode ser convertida localmente em DHT através da enzima 5-alfa-redutase ou em estradiol por meio da aromatase, enquanto a  $\Delta_4$ A pode, por sua vez, ser aromatizada em estrona ou convertida a estradiol pela enzima 17-alfa-hidroxiesteróide desidrogenase (Luu-The *et al.*, 2001). A conversão periférica pode ocorrer em vários sítios extragonadais, incluindo o tecido adiposo, a pele, a unidade pilosebácea, os ossos, os músculos, o cérebro e o aparelho cardiovascular, entre outros.

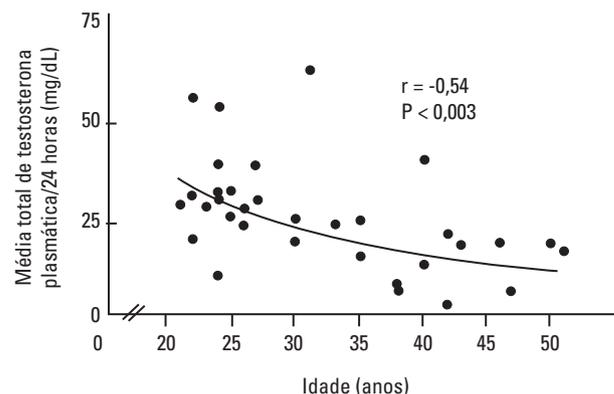
## Os androgênios na pós-menopausa

Os níveis plasmáticos de testosterona declinam ao longo do período reprodutivo. Estudos avaliando as concentrações plasmáticas de testosterona total em mulheres com função menstrual normal demonstram que ocorre uma queda significativa com a idade. Os níveis observados em mulheres aos 40 anos de idade representam aproximadamente a metade daqueles vistos aos 21 anos (Zumoff *et al.*, 1995) (Figura 2).

De outra parte, ocorrem alterações morfológicas e na função esteróidica ovariana com o advento da menopausa. O ovário pós-menopáusic, em decorrência de sua exaustão folicular, é menor que seu equivalente na menacme (Nicosia, 1986; Wehba *et al.*, 1996). Essa diminuição volumétrica – de aproximadamente 30% – é mais evidente no córtex ovariano, como conseqüência da acentuada diminuição de folículos em crescimento e maturação. A esclerose arteriolar obliterativa e a fibrose cortical são outros fenômenos que contribuem para a diminuição do ovário pós-menopáusic (Lang e Aponte, 1967).

Com a ausência de atividade folicular e a redução drástica da produção de estradiol, a estrona passa a ser o estrogênio plasmático predominante no período de pós-menopausa. Os níveis de estradiol declinam agudamente nos primeiros 12 meses de amenorréia, ainda que, em ritmo menor, continuem a baixar ao longo dos anos subseqüentes. A principal fonte de estradiol nesta etapa da vida é a aromatização periférica de androgênios (Judd *et al.*, 1974; Vermeulen, 1976).

Os ovários constituem a principal fonte de testosterona em mulheres após uma menopausa natural. Os níveis reduzidos observados nessa etapa da vida são atribuídos mais a um declínio etário do que propriamente à redução de produção ovariana. A ooforectomia realizada no período pós-menopáusic é acompanhada de redução aproximada de 50% dos níveis plasmáticos de testosterona. Igualmente, nessas circunstâncias, observa-se



**Figura 2.** Variação dos níveis plasmáticos médios de testosterona total/24 horas, medidos em ng/dL ao longo da vida em mulheres saudáveis com ciclos menstruais normais (Zumoff *et al.*, 1995).

declínio significativo das concentrações plasmáticas de  $\Delta_4$ A (Judd *et al.*, 1974; Vermeulen, 1976) (Figura 3).

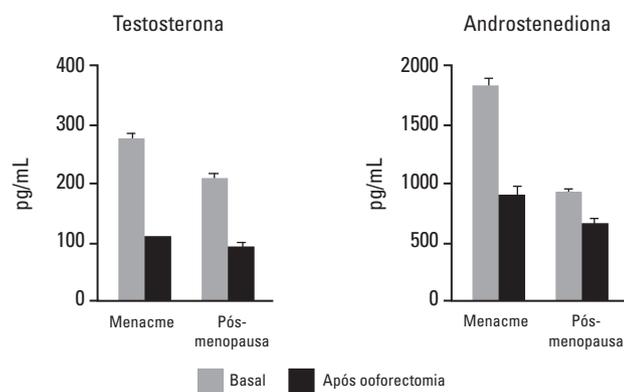
Do mesmo modo, em mulheres pós-menopáusicas, quando comparados os níveis de testosterona e de androstenediona em veia ovariana e periférica, observa-se um gradiente profundo, demonstrando a produção ovariana desses androgênios (Judd *et al.*, 1974). Na realidade, a diferença entre as concentrações de testosterona em veia ovariana e periférica é mais alta na pós-menopausa que entre mulheres na menacme. O gradiente de concentração para androstenediona existe também na pós-menopausa, porém, ao contrário do que se observa com a testosterona, não é maior que o observado em mulheres na menacme.

A produção da androstenediona pela glândula adrenal mostra declínio com a progressão da idade. A DHEA continua a ser produzida pelos ovários pós-menopáusicos, porém em quantidades diminuídas.

### A deficiência androgênica em mulheres

Não existe um consenso sobre a definição clínica da SIA em mulheres e tampouco se conhece a sua prevalência. Para complicar ainda mais, a maioria dos ensaios laboratoriais para a dosagem das concentrações plasmáticas de testosterona em mulheres não atende adequadamente a aferição de seus níveis, mormente quando se encontram abaixo da faixa de normalidade ou em seus limites inferiores.

Uma conferência internacional de especialistas denominada Consenso de Princeton, realizada com o propósito de revisar a literatura pertinente e avaliar as evidências favoráveis e contrárias à insuficiência androgênica feminina, enunciou o seguinte conceito de SIA: “A



**Figura 3.** Comportamento dos níveis plasmáticos de testosterona e androstenediona em mulheres na menacme e na pós-menopausa submetidas a ooforectomia bilateral. Observar que os ovários produzem aproximadamente metade da testosterona na mulher, e que a testosterona diminui de forma dramática após a ooforectomia. Os níveis de androstenediona também diminuem, porém de maneira mais discreta, em especial no período pós-menopáusicos (Judd *et al.*, 1974).

síndrome da insuficiência androgênica na mulher constitui-se num conjunto de sintomas clínicos na presença de biodisponibilidade diminuída de testosterona e níveis normais de estrogênios” (Bachmann *et al.*, 2002).

Por sua vez, os sintomas atribuíveis à insuficiência androgênica no que se refere o conceito do consenso de Princeton, listados no quadro 1, são frequentemente atribuídos a outras causas (psicológicas ou ambientais etc.), contribuindo para que muitas mulheres não se apercebam que seus problemas possam ter uma causa biológica identificável, em especial uma possível deficiência de androgênios.

Em muitos casos, esses sintomas são escamoteados ou mesmo não referidos. Ademais, esses sintomas, potencialmente atribuíveis a diferentes etiologias, dificultam por parte dos clínicos o correto diagnóstico e permitem a tentativa com outros tratamentos antes de se considerar a possibilidade da SIA e o tratamento com androgênios. Em contrapartida, o diagnóstico é lembrado com frequência em pacientes que se submetem à ooforectomia bilateral.

As mulheres com menopausa natural na idade oportuna e as mais jovens com falência ovariana prematura apresentam, frequentemente, os sintomas da deficiência androgênica. As principais causas de diminuição dos níveis plasmáticos de testosterona podem ser observadas no quadro 2.

#### Quadro 1. Principais sintomas da deficiência androgênica em mulheres

- Diminuição da sensação de bem-estar
- Humor disfórico
- Fadiga persistente sem causa conhecida
- Alteração da função sexual, incluindo a diminuição da libido, da receptividade sexual e do prazer
- Persistência de sintomas vasomotores ou de diminuição da lubrificação vaginal em mulheres pós-menopáusicas sob terapêutica estrogênica apropriada
- Perda da massa óssea e comprometimento da força muscular
- Alterações na cognição e na memória
- Afinamento ou rarefação dos pêlos pubianos

#### Quadro 2. Causas de redução dos níveis plasmáticos de testosterona em mulheres

- Normal com o avanço da idade
- Condições que alteram a produção de testosterona:
  - Ooforectomia;
  - Insuficiência ovariana;
  - Insuficiência adrenal;
  - Hipopituitarismo;
  - Doenças crônicas.
- Tratamento com fármacos:
  - Corticosteróides;
  - Terapia estrogênica.

A administração de estrogênios exógenos, a exemplo dos contraceptivos hormonais orais e da terapêutica de reposição hormonal, aumenta a síntese hepática da SHBG reduzindo, dessa forma, a testosterona livre. Outrossim, os estrogênios podem suprimir a produção hipofisária de LH e contribuir, por este caminho, para a redução da biossíntese androgênica ovárica (Mathur *et al.*, 1985). Igualmente, a administração de corticosteróides pode reduzir a produção androgênica da glândula adrenal por suprimir a produção hipofisária do ACTH (Abraham, 1974).

A despeito de se reconhecerem as causas da deficiência androgênica, a abordagem diagnóstica da SIA tem motivado grandes discussões e causado grandes embaraços nos últimos anos.

A comprovação da deficiência androgênica no plasma oferece dificuldades, razão pela qual alguns autores aceitam, uma vez afastada outras causas responsáveis pelo cortejo sintomático, o diagnóstico da SIA com base exclusiva no quadro clínico, sem a necessária verificação plasmática da deficiência testosterônica. Existe, de outra parte, resistência a essa estratégia diagnóstica, visto que o diagnóstico da SIA pode ser questionado caso os níveis de testosterona se encontrem dentro da faixa de normalidade para as mulheres. As dosagens de androstenediona e do S-DHEA não contribuem para o diagnóstico.

A avaliação plasmática da deficiência de testosterona encontra sua maior dificuldade nos ensaios laboratoriais disponíveis comercialmente para a sua dosagem. Estes têm-se mostrado deficientes em vários aspectos, particularmente com respeito a sua baixa sensibilidade e confiabilidade quanto às dosagens dos níveis mais baixos de testosterona.

Admite-se em mulheres durante a menarca que uma baixa disponibilidade de testosterona pode ser indicada tanto por uma relação testosterona-SHBG diminuída quanto pela testosterona livre plasmática abaixo do terço inferior da normalidade aceito para mulheres em seus anos de vida reprodutiva.

Espera-se, no entanto, pelo desenvolvimento de ensaios laboratoriais mais sensíveis e confiáveis que, uma vez disponíveis comercialmente, mostrem-se mais apropriados ao diagnóstico da SIA em mulheres.

Com base nas dificuldades para a dosagem de níveis diminuídos de testosterona em mulheres, a Sociedade Norte-Americana de Menopausa manifestou-se contrária à sua dosagem. Recomenda que esses testes laboratoriais não sejam usados para o diagnóstico e para o acompanhamento terapêutico em pacientes com a SIA, lembrando, inclusive, que a metiltestosterona não é medida pelos ensaios comerciais habituais (Nams Position Statement, 2005).

Na tentativa de racionalizar a abordagem diagnóstica em casos suspeitos de SIA, alguns algoritmos têm sido propostos para facilitar essa tarefa. Entre estes, o proposto pelo consenso de Princeton, que apresentamos

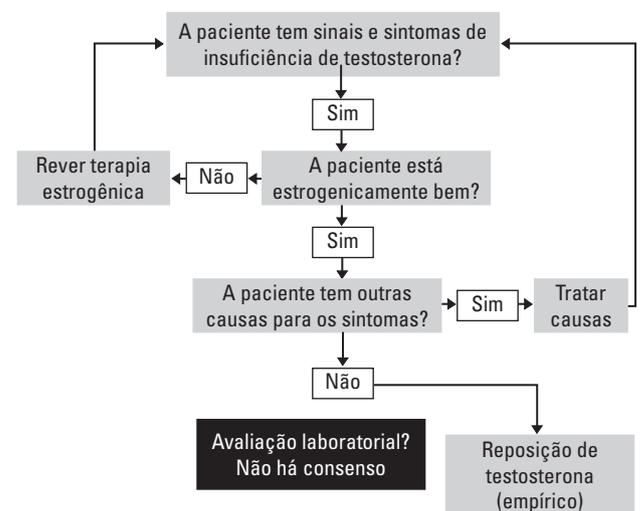
com algumas modificações, parece bastante apropriado (Figura 4) (Bachmann *et al.*, 2002).

Este consenso, baseado em uma reunião de especialistas, considera que o primeiro passo deva ser a investigação sobre a presença de possíveis sinais e sintomas que possam sugerir o quadro de insuficiência androgênica. Na presença de um quadro sugestivo, deve ser averiguado se a paciente está adequadamente estroginizada. Em caso positivo e afastando outras possibilidades diagnósticas, deve-se considerar a terapêutica androgênica. O grupo que elaborou esse documento não conseguiu chegar a um consenso sobre a obrigatoriedade das dosagens laboratoriais para a confirmação diagnóstica da deficiência androgênica. Houve controvérsia a respeito, havendo partidários de se dar início à prova terapêutica com testosterona em pacientes que preenchessem todos os requisitos considerados nesse algoritmo, sem a necessidade de dosagens hormonais.

## Androgênios e sexualidade feminina

No presente momento, a deficiência androgênica tem sido considerada um dos componentes etiopatogênicos significativos entre todos os demais que interferem com a sexualidade feminina. Não se pode desconsiderar, no entanto, a complexidade que envolve a função sexual da mulher e os diferentes fatores interferentes, a exemplo das influências socioculturais, da importância das relações interpessoais, das condições biológicas e psicológicas envolvidas.

Entretanto, essa constatação não é recente. Há muitos anos reconhece-se o papel dos esteróides sexuais, em particular dos estrogênios e dos androgênios, na



**Figura 4.** Roteiro semiótico para o diagnóstico da síndrome da insuficiência androgênica feminina, segundo o consenso de Princeton (Bachmann *et al.*, 2002). Observar que não existe consenso quanto às dosagens laboratoriais para a comprovação da deficiência androgênica.

modulação da função sexual das mulheres. Existem receptores para os hormônios sexuais em praticamente todos os tecidos do organismo feminino, com larga expressão nos tecidos genitais e no cérebro, sugerindo, dessa forma, que exista influência dos hormônios sobre o comportamento e a sexualidade, tanto em nível central (desejo e excitação) quanto em nível periférico (produção de muco e lubrificação).

Os hormônios sexuais exercem um papel fundamental na estruturação e na função dos tecidos genitais, influenciando a resposta de excitação nesses tecidos, contribuindo para um adequado fluxo sanguíneo local, para a produção de muco e lubrificação e para a sensação da excitação. Os estrogênios têm sido classicamente reconhecidos como participantes nessa resposta genital. Esses hormônios exercem funções relevantes na preservação da sensibilidade e da receptividade, permitindo uma penetração vaginal confortável sem dispareunia. Níveis plasmáticos muito baixos de estradiol (< 50 pg/mL) estão frequentemente associados com a queixa de secura vaginal, de queimação e de dispareunia (Park *et al.*, 2001; Min *et al.*, 2003). É importante que se reconheça, de outra parte, que mulheres no período pós-menopáusicas e que são sexualmente ativas apresentam menos atrofia vaginal, quando comparadas a mulheres nessa etapa de vida e que não têm atividade sexual.

Por outro lado, é necessário relatar que recentes experimentos em animais, usando modelos voltados para o estudo da função vaginal, têm colecionado evidências de que também os androgênios, e não apenas os estrogênios, podem facilitar a resposta de excitação, contribuindo para o relaxamento da musculatura lisa da vagina e para a produção de muco (Kennedy, 1974; Kennedy e Armstrong, 1976).

A par dos efeitos genitais, os androgênios, por meio de seus efeitos neuroestruturais no hipotálamo e no sistema límbico, em especial influenciando a liberação de alguns neurotransmissores, estão envolvidos com reações do tipo percepção e prazer.

À luz das evidências disponíveis, parece haver uma co-participação de estrogênios e androgênios na estruturação da resposta sexual feminina, envolvendo os seus efeitos conjuntos nos genitais e no cérebro.

## O tratamento com estrogênios e androgênios

O tratamento com androgênios, nomeadamente com a testosterona, tem a sua indicação sempre que se considera o diagnóstico da SIA, tendo-se em conta as suas dificuldades já anteriormente ressaltadas.

Ainda que o tratamento da dispareunia secundária à secura vaginal em mulheres pós-menopáusicas deva ser feito com estrogênios que restauram o epitélio, o pH e a suplência sanguínea vaginal, não existe uma correspondente melhora no desejo e na atividade sexual. Em muitas pacientes, essas disfunções sexuais permanecem irresponsivas sob terapêutica estrogênica (TE). Em

outras palavras, a TE isolada tem-se mostrado ineficaz quando o problema se refere ao comprometimento da libido (Utian, 1972; Coope *et al.* 1975; Sarrel, 2000).

Pelas razões expostas, existe atualmente declarado interesse na terapêutica androgênica (TA) quando se diagnostica uma disfunção sexual feminina, sobretudo quando presente a diminuição da libido. Entretanto, a maioria dos estudos tem sido conduzida em mulheres na pós-menopausa, existindo dúvidas a respeito da eficácia dessa terapia em mulheres no período da menacme. Deve-se considerar que os níveis de testosterona declinam com a idade (Zumoff *et al.*, 1995), podendo atingir níveis bastante baixos no período da perimenopausa, o que, em tese, justificaria a TA nessas circunstâncias.

Como regra geral, a TA não deve ser oferecida para mulheres na pós-menopausa sem o emprego concomitante da TE. Esta, isoladamente, pode propiciar uma série de benefícios, como o alívio dos sintomas menopáusicos, a melhora da secura vaginal e um realce da sexualidade feminina. Tais efeitos podem minimizar ou mesmo tornar desnecessário o emprego da TA.

Todavia, merece ser citado que a própria TE aumenta as concentrações plasmáticas de SHBG, contribuindo para a redução da testosterona livre. Esse efeito é muito mais intenso quando a administração de estrogênios se faz por via oral, sendo atenuado quando se empregam as vias não orais (Nachtigall *et al.*, 2000).

Dessa forma, praticamente inexistem estudos no período da pós-menopausa com o emprego da TA isolada, desacompanhada de TE ou de terapêutica estroprogestativa (TEP). Entretanto, vários ensaios clínicos controlados realizados em mulheres na pós-menopausa, associados à TE ou à TEP, acumulam evidências do benefício da testosterona sobre o desejo, a responsividade e a frequência da atividade sexual (Shifren *et al.*, 2000; Floter *et al.*, 2002; Lobo *et al.*, 2003; Braunstein *et al.*, 2005; Buster *et al.*, 2005).

Em contrapartida, quase não existem estudos bem controlados acerca dos efeitos da TA em mulheres na menacme. Contudo, um estudo aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo e cruzado, estudou os efeitos do emprego da testosterona na forma de gel transdérmico em mulheres durante o seu período de vida reprodutiva e com queixa de diminuição da libido. Concluiu, após 12 semanas de observação, haver uma significativa melhora da função sexual e do humor nas usuárias de testosterona (Goldstat *et al.*, 2003). Embora esse efeito possa, em princípio, interessar a um grande contingente de mulheres em seu período de vida reprodutivo, parece relevante considerar que, ao se indicar a TA nessa etapa da vida, as pacientes devam ser alertadas dos seus potenciais riscos para o feto e para a obrigatoriedade do uso de métodos contraceptivos.

É imperioso também lembrar que, em mulheres pós-menopáusicas sob terapêutica estrogênica, a adição de androgênios não garante a proteção endometrial, havendo a necessidade do emprego concomitante dos progestagênios.

## Como empregar os androgênios

Sempre que pensamos em indicar a TA, nos deparamos com a inexistência em nosso país de preparações destinadas para uso em mulheres. De resto, em praticamente todo o mundo, essa dificuldade repete-se em maior ou menor grau, o que nos remete à conclusão a respeito da paucidade de opções para TA em mulheres. Obviamente, essa dificuldade espelha as questões de segurança, ainda não muito claras, em particular para as usuárias de longo prazo, fazendo com que os órgãos regulatórios tenham dificuldade para aprovar as distintas modalidades de TA para as mulheres.

A testosterona administrada por via oral sofre absorção intestinal e passa por metabolização e inativação no fígado antes de atingir os órgãos-alvo. A capacidade hepática para metabolizar a testosterona depende da idade e da função hepática em si. Por esta via, a forma micronizada, em geral, não é bem absorvida e resulta em níveis sanguíneos insuficientes para manifestar efeito terapêutico. As formas alquiladas – a metiltestosterona e a fluoximesterona – também podem ser administradas por via oral. Destas, a metiltestosterona, em doses que variam de 1,25 a 2,5 mg/dia, é a que acumula a maior experiência.

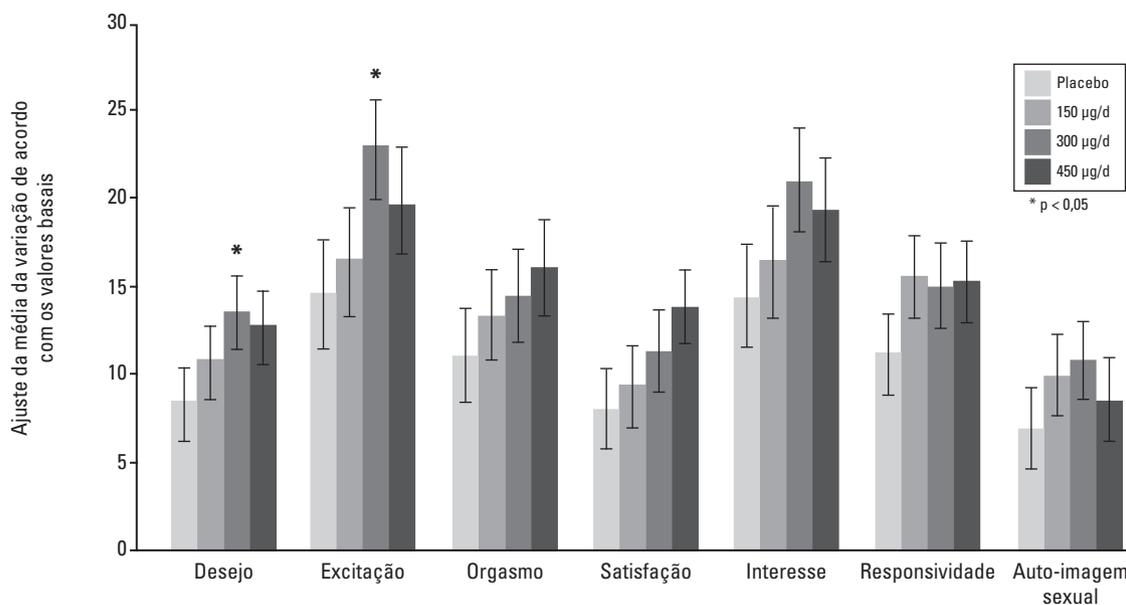
Uma outra forma de administração oral é o undecanoato de testosterona. Em alguns países, tem indicação aprovada para libido diminuída em homens com deficiência androgênica. Empiricamente, tem recebido a mesma indicação para mulheres, na dose de 40 mg/dia, ainda que as suas doses eficazes e seguras não sejam bem conhecidas. Apregoa-se que o seu efeito hepático possa ser menor que o da metiltestosterona, visto que,

após a absorção intestinal, sofre um desvio do sistema porta e se dirige ao ducto torácico. Esse caminho para chegar ao sangue através da veia subclávia se dá pelo fato de possuir uma cadeia alifática e ser transportada na linfa junto com os lipídios (Coert *et al.*, 1975).

Entretanto, as formulações orais de androgênios, via de regra, sofrem primeira passagem e metabolização hepática, podendo, por esta razão, produzir efeitos colaterais, particularmente no metabolismo lipídico e lipoprotéico. Entre estes, a redução dos níveis plasmáticos de HDL-c é freqüentemente referida (Hickok *et al.*, 1993).

A administração parenteral de testosterona pode ser feita por meio de diferentes vias. Entretanto, a mais estudada tem sido a transdérmica, uma vez que a pele absorve bem a testosterona. Em que pese a falta de estudos clínicos conclusivos, a administração através de adesivos ou de formulações em gel transdérmico, nas doses diárias de 150 a 300 mcg, tem mostrado bons resultados sobre a sexualidade feminina, incluindo a melhora do desejo, da freqüência, da satisfação e da atividade sexual em mulheres na pós-menopausa (Braunstein *et al.*, 2005) (Figura 5).

Essas mesmas formulações, na forma de gel ou creme, têm sido propostas para serem aplicadas a par dos locais em que habitualmente é preconizada (face interna dos braços, das coxas e do abdome inferior), também na região genital (clitóris, pequenos lábios). Esse tipo de emprego, conhecida como aplicação com a ponta do dedo cheio, parece aumentar a sensibilidade local, embora em muitos casos se faça acompanhar de irritação tecidual. Um outro veículo preconizado para a aplicação genital tópica é o óleo à base de petrolato com testosterona a 2%.



**Figura 5.** Eficácia dos adesivos de testosterona no perfil da sexualidade feminina em pacientes ooforectomizadas com disfunção sexual hipoativa (Braunstein *et al.*, 2005).

Ainda que a administração de testosterona por via oral promova alterações no metabolismo lipídico e lipoprotéico, não se podem extrapolar esses efeitos para a via transdérmica. Ademais, as alterações que porventura se façam sobre a função endotelial parecem ter um peso maior na etiopatogenia do processo aterogênico que a própria alteração lipídica e lipoprotéica.

Um estudo interessante, em delineamento duplo-cego, controlado por placebo e aleatorizado investigou os efeitos de implantes de testosterona em mulheres na pós-menopausa que já estavam estabilizadas quanto à terapêutica estrogênica. Conseguiram demonstrar que, enquanto no grupo ativo os níveis plasmáticos de testosterona aumentaram em comparação ao grupo placebo, não houve diferenças significativas nessa comparação quanto à pressão arterial, frequência cardíaca, níveis circulantes de estradiol, de SHBG, de colesterol total e de triglicérides plasmáticos. O que pareceu relevante foi o comportamento da reatividade vascular, medido pelo diâmetro da artéria braquial em repouso. Após seis semanas, nas usuárias de testosterona, observou-se uma melhora da vasodilatação arterial tanto dependente quanto não-dependente da função endotelial. Tais resultados, ainda que preliminares, acenam para um risco menor do que se imaginava, ou, quem sabe, contrariamente, até para um benefício cardiovascular da testosterona por via parenteral em mulheres na pós-menopausa apropriadamente estrogênizadas (Worboys *et al.*, 2001).

Acreditamos ser de grande interesse, quando se trata de revisar a TA, transcrever as principais conclusões de um relatório a respeito, editado pela Sociedade Norte-Americana de Menopausa (NAMS), neste último ano. A NAMS promoveu uma reunião com clínicos e pesquisadores de reconhecido saber no campo da terapêutica com testosterona, com o objetivo de compilar e revisar as evidências disponíveis na literatura médica para o enunciado de um relatório com recomendações para dar suporte à TA em mulheres no período pós-menopáusicas (Nams Position Statement, 2005). As principais recomendações deste relatório são as seguintes:

- Pacientes na pós-menopausa com sintomas de insuficiência androgênica, excluída outras causas, são candidatas a TA;
- Não se deve recomendar a TA desacompanhada de terapêutica estrogênica;
- Não devem ser usados testes laboratoriais para o diagnóstico da SIA (a metiltestosterona não é medida pelos ensaios comerciais habituais);
- Avaliação inicial de lipídios e de função hepática;
- A TA deve ser administrada em baixas doses e por curto período de tempo;
- A via transdérmica (adesivos, cremes e gel) parece ser preferível à via oral;
- Os implantes e as formulações intramusculares apresentam o risco de dosagem excessiva;
- Os produtos deveriam ser adaptados às necessidades individuais de cada paciente;

- Não existem dados de segurança sobre a TA em usuárias de longo prazo;
- Os resultados devem ser monitorados com base na melhora da sexualidade, do bem-estar e no aparecimento de eventos adversos, que, uma vez presentes, orientam para uma redução de doses ou a descontinuação da TA;
- Devem-se respeitar inicialmente as contra-indicações associadas à terapêutica estrogênica;
- A TA não deve ser indicada em pacientes com câncer de mama ou endométrio, doença cardiovascular e doença hepática.

### Efeitos colaterais e riscos da terapêutica androgênica

As contra-indicações à TA incluem a gravidez e a lactação, as neoplasias androgênio-dependentes, a alopecia androgênica, os casos de acne ou hirsutismo graves e, naturalmente, os casos nos quais o aumento da libido pode trazer conseqüências indesejáveis.

Uma das preocupações que se têm com a TA é prover uma quantidade de hormônios que propicie concentrações plasmáticas normais ou próximas ao limite superior da faixa de normalidade. Nessas concentrações, as manifestações androgênicas masculinizantes são pouco prováveis. Estas compreendem o crescimento piloso e o hirsutismo, a acne, a calvície temporal e o aprofundamento da voz. Quando ultrapassada a faixa de normalidade, os efeitos deixam de ser fisiológicos e ocorrem manifestações, reconhecidas como farmacológicas, a exemplo da hipertrofia do clitóris. Igualmente, nessas circunstâncias, podem ser observadas manifestações indesejáveis decorrentes da retenção hídrica.

As manifestações desfavoráveis sobre o perfil lipídico e lipoprotéico parecem restritos à via oral, praticamente não ocorrendo com a via parenteral de administração de testosterona.

Em pacientes com exacerbação preocupante da sexualidade, com pensamentos e fantasias em excesso, deve-se considerar a redução das doses empregadas ou mesmo a interrupção do tratamento.

A possível relação da TA com o câncer de mama tem sido lembrada com frequência, ainda que não esteja demonstrada de maneira clara. Contrariamente, algumas evidências de estudos experimentais em primatas têm sugerido a possibilidade de uma plausível proteção (Zhou *et al.*, 2000). Na mesma direção está o fato de que os receptores androgênicos são encontrados em cerca de 50% dos tumores de mama, estando associados à sobrevida maior em pacientes operadas de câncer de mama e com uma resposta mais favorável à hormonoterapia em pacientes com doença avançada (Bryan *et al.*, 1984; Recchione *et al.*, 1995). Aguardam-se estudos conclusivos a respeito.

## Referências bibliográficas

- ABRAHAM, G.E. - Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 39: 340-346, 1974.
- BACHMANN, G.; BANCROFT, J.; BRAUNSTEIN, G. *et al.* - Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 77: 660-665, 2002.
- BANCROFT, J. - *Human sexuality and its problems*. 2.ed. Londres: Churchill Livingstone, 1989.
- BRAUNSTEIN, G.D.; SUNDWALL, D.A.; KATZ, M. *et al.* - Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebocontrolled trial. *Arch Intern Med* 165: 1582-1589, 2005.
- Breuer, H. - Androgen production in the woman. In: Hammerstein, J.; Lachnit-Fixson, U.; Neumann, F. *et al.* (eds.). *Androgenization in women*. Princeton: Excerpta Medica, pp. 21-39, 1980.
- BRYAN, R.M.; MERCER, R.J.; RENNIE, G.C. *et al.* - Androgen receptors in breast cancer. *Cancer* 54: 2436-2440, 1984.
- BÜSTER, J.E. *et al.* In: Lobo, R.A. (ed.). - *Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects*. 2.edition. Filadélfia: Lippincott, Williams & Wilkins, p. 142, 1999.
- BUSTER, J.E.; KINGSBERG, S.A.; AGUIRRE, O. *et al.* - Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 105: 944-952, 2005.
- CIOCCA, D.R.; ROIG, L.M.V. - Estrogen receptor in human non-target tissues: biological and clinical implications. *Endocr Rev* 16: 35-57, 1995.
- COERT, A.; GEELLEN, J.; DE VISSER, J. *et al.* - The pharmacology and metabolism of testosterone undecanoate (TU), a new orally active androgen. *Acta Endocrinol (Copenh)* 79: 789-800, 1975.
- COOPE, J.; THOMPSON, J.M.; POLLER, L. - Effect of "natural oestrogen" replacement therapy on menopausal symptoms and blood clotting. *Br Med J* 4: 139-143, 1975.
- DAVIS, S.R.; BURGER, H. - Androgen and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2759-2763, 1996.
- FLOTER, A.; NATHORST-BOOS, J.; CARLSTROM, K.; VON SCHOULTZ, B. - Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. *Climacteric* 5: 357-365, 2002.
- GOLDSTAT, R.; BRIGANTI, E.; TRAN, J.; WOLFE, R.; DAVIS, S.R. - Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 10 (5): 390-398, 2003.
- HICKOK, L.R.; TOOMEY, C.; SPEROFF, L. - A comparison of esterified estrogens with and without methyltestosterone: effects on endometrial histology and serum lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 82: 919-924, 1993.
- JUDD, H.L.; JUDD, G.E.; LUCAS, W.E.; YEN, S.S. - Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *Am J Obstet Gynecol* 118: 793-798, 1974.
- KENNEDY, T.G. - Vaginal mucification in the ovariectomized rat in response to 5 $\alpha$ -pregnane-3,20-dione, testosterone and 5 $\alpha$ -androstane-17 $\beta$ -ol-3-one: test for progestogenic activity. *J Endocrinol* 61: 293-300, 1974.
- KENNEDY, T.G.; ARMSTRONG, D.T. - Induction of vaginal mucification in rats with testosterone and 17 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstane-3-one. *Steroids* 27: 423-430, 1976.
- LABRIE, F.; LUU-THE, V.; LIN, S. *et al.* - Role of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid formation in peripheral intracrine tissues. *Trends Endocrinol Metab* 11: 421-427, 2000.
- LANG, W.R.; APONTE, G.E. - Gross and microscopic anatomy of the aged female reproductive organs. *Clin Obstet Gynecol* 10: 454, 1967.
- LOBO, R.A.; ROSEN, R.C.; YANG, H.M.; BLOCK, B.; VAN DER HOOP, R.G. - Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyl testosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertil Steril* 79: 1341-1352, 2003.
- LUU-THE, V.; DUFORT, I.; PELLETIER, G. *et al.* - Type 5 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase: its role in the formation of androgens in women. *Mol Cell Endocrinol* 171: 77-82, 2001.
- MATHUR, R.S.; LANDGREVE, S.C.; MOODY, L.O. *et al.* - The effect of estrogen treatment on plasma concentrations of steroid hormones, gonadotropins, prolactin and sex hormone-binding globulin in post-menopausal women. *Maturitas* 7: 129-133, 1985.
- MIN, K.; MUNARRIZ, R.; KIM, N.N. *et al.* - Effects of ovariectomy and estrogen and androgen treatment on sildenafil-mediated changes in female genital blood flow and vaginal lubrication in the animal model. *Am J Obstet Gynecol* 187: 1370-1376, 2003.
- NACHTIGALL, L.E.; RAJU, U.; BANERJEE, S. *et al.* - Serum estradiol-binding profiles in postmenopausal women undergoing three common estrogen replacement therapies: associations with sex hormone-binding globulin, estradiol, and estrone levels. *Menopause* 7: 243-250, 2000.
- NAMS POSITION STATEMENT. - The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 12 (5): 497-511, 2005.
- NICOSIA, S.V. - Ovarian changes through the life cycle. In: Mastroianni, L.; Paulsen, C.A. (ed.). *The climacteric*. Nova York: Plenum Press, p. 179, 1986.
- PARK, K.; AHN, K.; LEE, S. *et al.* - Decreased circulating levels of estrogen alter vaginal and clitoral blood flow and structure in the rabbit. *Int J Impot Res* 13: 116-124, 2001.
- RECCHIONE, C.; VENTURELLI, E.; MANZARI, A. *et al.* - Testosterone, dihydrotestosterone and oestradiol levels in postmenopausal breast cancer tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 52: 541-546, 1995.
- SARREL, P.M. - Effects of hormone replacement therapy on sexual psychophysiology and behavior in postmenopause. *J Womens Health Gen Based Med* 9: S25-S32, 2000.

- SHIFREN, J.L.; BRAUNSTEIN, G.D.; SIMON, J.A. *et al.* - Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 343: 682-688, 2000.
- UTIAN, W.H. - The true clinical features of postmenopause and oophorectomy and their response to oestrogen therapy. *S Afr Med J* 46: 732-737, 1972.
- VERMEULEN, A. - The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 247, 1976.
- WEHBA, S.; FERNANDES, C.E.; FERREIRA, J.A.; AZEVEDO, L.H.; MACHADO, R.B.; LUNARDELLI, J.L. *et al.* - Transvaginal ultrasonography assessment of ovarian volumes in postmenopausal women. *Rev Paul Med* 114 (3): 1152-1155, 1996.
- WORBOYS, S.; KOTSOPoulos, D.; TEEDE, H. *et al.* - Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and -independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 158-161, 2001.
- ZHOU, J.; Ng, S.; ADESANYA-FAMUIYAO O *et al.* - Testosterone inhibits estrogen-induced mammary epithelial proliferation and suppresses estrogen receptor expression. *FASEB Journal* 14: 1725-1730, 2000.
- ZUMOFF, B.; STRAIN, G.W.; MILLER, L.K.; ROSNER, W. - Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1429-1430, 1995.