



Reposição de testosterona em mulheres cisgênero na menopausa

Testosterone replacement in menopausal cisgender women

Beatriz França **CASTELLANO**¹®, Carolina Maria Aumann **SARDÁ**¹®, Fernanda Prehs **IZAR**¹®, Khadija Assis **PASCHOLATTO**¹®, Laura Ribeiro **SANTOS**¹®, Luísa Domingos **Cancela GONÇALVES**¹®, Maria Augusta Karas **ZELLA**¹®.

RESUMO

Introdução: Ainda não existe consenso a respeito da prescrição de testosterona terapêutica para mulheres cisgênero na menopausa, seus benefícios e efeitos colaterais.

Objetivo: Sumarizar os estudos recentes sobre o uso terapêutico da testosterona em mulheres na menopausa.

Método: Revisão sistemática de literatura baseada nos dados da plataforma PubMed. Foram identificados 10.912 estudos potenciais. As palavras-chave usadas foram "testosterone", "women", "therapy", "treatment". Selecionou-se revisões sistemáticas e metanálises dos últimos 5 anos, todas na língua inglesa. Excluíram-se artigos duplicados, os que abordam uso de testosterona como anabolizantes e/ou em atletas e em transexuais e estudos que envolviam homens. O levantamento de dados foi realizado com 9 artigos.

Resultados: O uso dessa terapia hormonal no período da pós-menopausa mostrou melhora dos sintomas sexuais. Há diferença entre as vias de aplicação, sendo que a via oral pode acarretar maiores prejuízos, principalmente em relação aos níveis lipídicos séricos. A testosterona intravaginal melhora a função sexual. A prescrição na prática se mostra um problema, pois as apresentações comercializadas não atendem à necessidade fisiológica feminina.

Conclusão: A terapia mostra-se eficaz em curto prazo, apesar de ainda haver necessidade de estudos para uso em longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE: Mulheres. Terapia de reposição hormonal. Testosterona.

ABSTRACT

Introduction: There is still no consensus regarding the prescription of testosterone therapy for cisgender menopausal woman, its benefits and side effects.

Objective: Summarize recent studies on the therapeutic use of testosterone in menopausal woman.

Methods: Systematic literature review based on data from the PubMed platform. A total of 10.912 potential studies were identified. The used keywords were "testosterone", "woman", "therapy", "treatment". Systematic reviews and meta-analyses from the last 5 years were selected, all in English. Were excluded: duplicated articles, the ones that address the use of testosterone as anabolic steroid and/or in athletes and transsexuals and studies that involved man. The data collection was made with 9 articles.

Results: The use of this hormone therapy in postmenopausal period showed sexual symptoms improvement. There are differences between the routes of administration, for the oral administration could lead to more damage, mainly related to the lipids serum levels. Intravaginal testosterone improves sexual function. The prescription in practice is shown to be a problem, since the commercialized presentations do not meet the feminine physiological necessities.

Conclusion: This therapy proves to be effective in short term use, although there is still a need for studies for long-term use.

KEYWORDS: Hormone replacement therapy. Testosterone. Women.

INTRODUÇÃO

A fase da menopausa na vida da mulher é definida pelo fim da menstruação e função reprodutora da mulher, devido à redução da atividade ovariana.⁶ Partindo do princípio que esse fenômeno ocorre, em média, aos 51 anos de idade, as mulheres passam mais de um terço da sua vida após essa fase. A deficiência de estrógeno prejudica a qualidade de vida da mulher, principalmente pelos sintomas vasomotores, aumentando a incidência de eventos cardiovasculares maiores, demência, osteoporose, entre outros.⁷

Na mulher adulta, os andrógenos séricos - dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, androsterona e testosterona - são produzidos pelo ovário (25%) e glândulas suprarrenais (25%). Em torno de 50% da testosterona circulante provém da conversão periférica dos precursores de testosterona (dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona e androstenediona).^{3,5,7}

O envelhecimento ovariano e adrenal leva ao declínio progressivo dos níveis andrógenos e a efeitos prejudiciais na qualidade de vida. Os declínios da testosterona começam mais cedo do que a menopausa, isso porque o rebaixamento é concomitante ao envelhecimento adrenal e à queda linear de sulfato de dehidroepiandrosterona. Assim como a deficiência do estrógeno, o defeito nos andrógenos, como a testosterona, demonstra estar associado a um efeito prejudicial ao bem-estar feminino. Esse efeito se evidencia na vida sexual com sintomas como disfunção sexual e libido baixa. Ademais, a falta desse hormônio pode acarretar a baixa energia, perda óssea, diminuição da força muscular e mudanças de cognição e memória.⁷ Estima-se que 50-60% das mulheres na pós-menopausa experienciem sintomas urogenitais e sexuais de disfunção.⁶

Esse fenômeno pode desenvolver o transtorno do desejo sexual hipofágico em mulheres, o qual é disfunção sexual multifatorial caracterizada pela diminuição ou ausência do desejo sexual persistente por pelo menos 6 meses ou recorrente, causando sofrimento e dificuldades interpessoais. É transtorno multifatorial que pode ocorrer fisiologicamente, na pós-menopausa, ou secundário à ooforectomia.³

Visto que ainda existe um número limitado de estudos acerca da prescrição de testosterona terapêutica para mulheres cisgênero na menopausa, a presente revisão objetiva sumarizar e discorrer a respeito de artigos recentes sobre o uso do hormônio nesse contexto específico.

MÉTODOS

Nessa revisão sistemática de literatura foi utilizada a base de dados do PubMed para a pesquisa de estudos relevantes sobre o uso terapêutico da testosterona em mulheres. Os artigos potenciais identificados foram 10.912. As palavras-chave usadas foram "testosterone", "women", "therapy", "treatment". Foram selecionadas apenas revisões sistemáticas de literatura e metanálises publicadas nos últimos 5 anos, todos na língua inglesa.

Então, os artigos excluídos por não preencherem esses critérios de inclusão foram 10.755, totalizando 157 para a avaliação do título. Ademais, com a subtração de 70 duplicados, restaram 87 resumos para a avaliação.

Foram excluídos pelo resumo os artigos que abordavam o uso de testosterona como anabolizantes e/ou em atletas, o uso de testosterona em transexuais e estudos que envolviam homens também. Então, os artigos relevantes à pesquisa em questão, e incluídos para análise de qualidade e extração de dados foram, por fim, 9 (Figura 1).

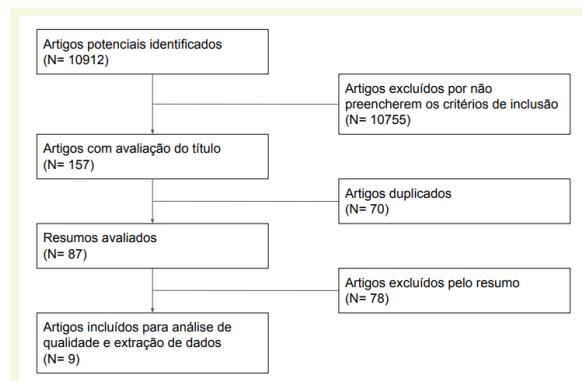


FIGURA 1 - Fluxograma na coleta de dados

RESULTADOS

Embora não haja evidência suficiente para a indicação de testosterona terapêutica na pré-menopausa, segundo o consenso global, o uso dessa terapia hormonal no período da pós-menopausa mostrou melhora da relação sexual e da libido de 2,92 episódios por 4 semanas para 4,92 no grupo teste, contra 2,92 para 3,92 do grupo placebo ($p=0,003$).^{5,6} A melhora da relação sexual inclui aumento da frequência de desejo sexual, prazer, excitação, orgasmos, responsividade e auto imagem.⁵

A libido mostrou melhora significativa que, na pós-menopausa, receberam 300 mcg de testosterona quando em comparação ao grupo placebo (67% vs. 48%; $P=0,05$).^{2,3,5,6} A frequência de eventos satisfatórios, por sua vez, se apresenta em maior taxa grupo experimental, contra o grupo placebo, mostrando diferença de 0·82, 95% CI 0·50 a 1·15.⁵

Ainda, estudos apontam a melhora da função sexual por uso de testosterona intravaginal devido à melhora do pH, saúde e flora da vagina, medido pelo aumento do escore do Index da Função Sexual Feminina. O índice apresentou elevação de escore de $13,1 \pm 9,0$ para $15,8 \pm 10$ no grupo controle contra $12,7 \pm 10,1$ para $18,2 \pm 13,0$, em um período de 12 semanas.¹

Além disso, dados expõem a diferença dos efeitos da terapia de acordo com a via de administração. As não orais são preferíveis, principalmente a intradérmica, a qual aponta menor influência no aumento dos níveis de triglicerídeos sanguíneos. A via oral está associada com aumento de LDL (diferença de 0,29 para 0,53; $p<0,0001$) e redução do colesterol total (diferença de

-0,32 para -0,14). Ao mesmo tempo, as vias não orais não estão relacionadas a efeitos lipídicos significantes.^{3,5}

As doses estudadas na reposição de testosterona assemelham-se aos níveis fisiológicos de mulheres que ainda não passaram pela menopausa, o que se mostra um problema ao prescrever esse tratamento, uma vez que as apresentações comercializadas para a prescrição dessa terapia estão voltadas unicamente para os níveis séricos de testosterona masculinos.^{6,8}

Portanto, faz-se necessária a realização de estudos que avaliem os efeitos da testosteronaterapia em longo prazo, além da criação de apresentações adequadas aos níveis séricos deste hormônio na mulher.^{6,7,8}

CONCLUSÃO

A reposição de testosterona nas mulheres cisgênero durante a menopausa mostra-se eficaz em curto prazo para disfunções sexuais na pós-menopausa. Entretanto, a carência de dados sobre o efeito da terapia hormonal em longo prazo é importante, visto que não é possível avaliar o real benefício da terapêutica sem que se conheçam os possíveis riscos do tratamento.

Trabalho realizado na

¹Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Correspondência:

Laura Ribeiro Santos

Email: lauralrs.santos@gmail.com

Financiamento: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum.

Contribuição dos autores

Conceituação: Beatriz França Castellano

Análise formal: Carolina Maria Aumann Sardá

Investigação: Fernanda Prehs Izar

Administração do projeto: Khadija Assis Pascholatto

Supervisão: Laura Ribeiro Santos

Redação [esboço original]: Luísa Domingos Caneira Gonçalves

Redação [revisão e edição]: Maria Augusta Karas Zella

REFERÊNCIAS

1. Bell, R., Rizvi, F., Islam, R. and Davis, S., 2018. A systematic review of intravaginal testosterone for the treatment of vulvovaginal atrophy. *NAMS Menopause Journal*, 25(6), pp.704-709.
2. Davis, S., Baber, R., Panay, N., Bitzer, J., Perez, S., Islam, R., Kaunitz, A., Kingsberg, S., Lambrinoudaki, I., Liu, J., Parish, S., Pinkerton, J., Rymer, J., Simon, J., Vignozzi, L. and Wierman, M., 2019. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *AM J Sex Educ.*, 104(10), pp.4660-4666.
3. Ganesan, K., Habboush, Y. and Sultan, S., 2018. Transdermal Testosterone in Female Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Rapid Qualitative Systematic Review Using Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. *Cureus*.
4. Islam, R., Bell, R., Green, S. and Davis, S., 2019. Effects of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis protocol. *Systematic Reviews*, 8(1).
5. Islam, R., Bell, R., Green, S., Page, M. and Davis, S., 2019. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(10), pp.754-766.
6. Jayasena, C., Alkaabi, F., Liebers, C., Handley, T., Franks, S. and Dhillon, W., 2019. A systematic review of randomized controlled trials investigating the efficacy and safety of testosterone therapy for female sexual dysfunction in postmenopausal women. *Clin. Endocrinol. News*, 90(3), pp.391-414.
7. Marina, L., Sojat, A., Maseroli, E., Spaggiari, G., Pandurevic, S. and Santi, D., 2020. Hormonal profile of menopausal women receiving androgen replacement therapy: a meta-analysis. *J. Endocrinol. Investig.*, 43(6), pp.717-735.
8. Weiss, R., Hohl, A., Athayde, A., Pardini, D., Gomes, L., Oliveira, M., Meirelles, R., Clapauch, R. and Spritzer, P., 2019. Testosterone therapy for women with low sexual desire: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab*, 63(3), pp.190-198.
9. Zhang, Y., Zhang, C., Shu, J., Guo, J., Chang, H., Leung, P., Sheng, J. and Huang, H., 2020. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, 26(2), pp.247-263.