

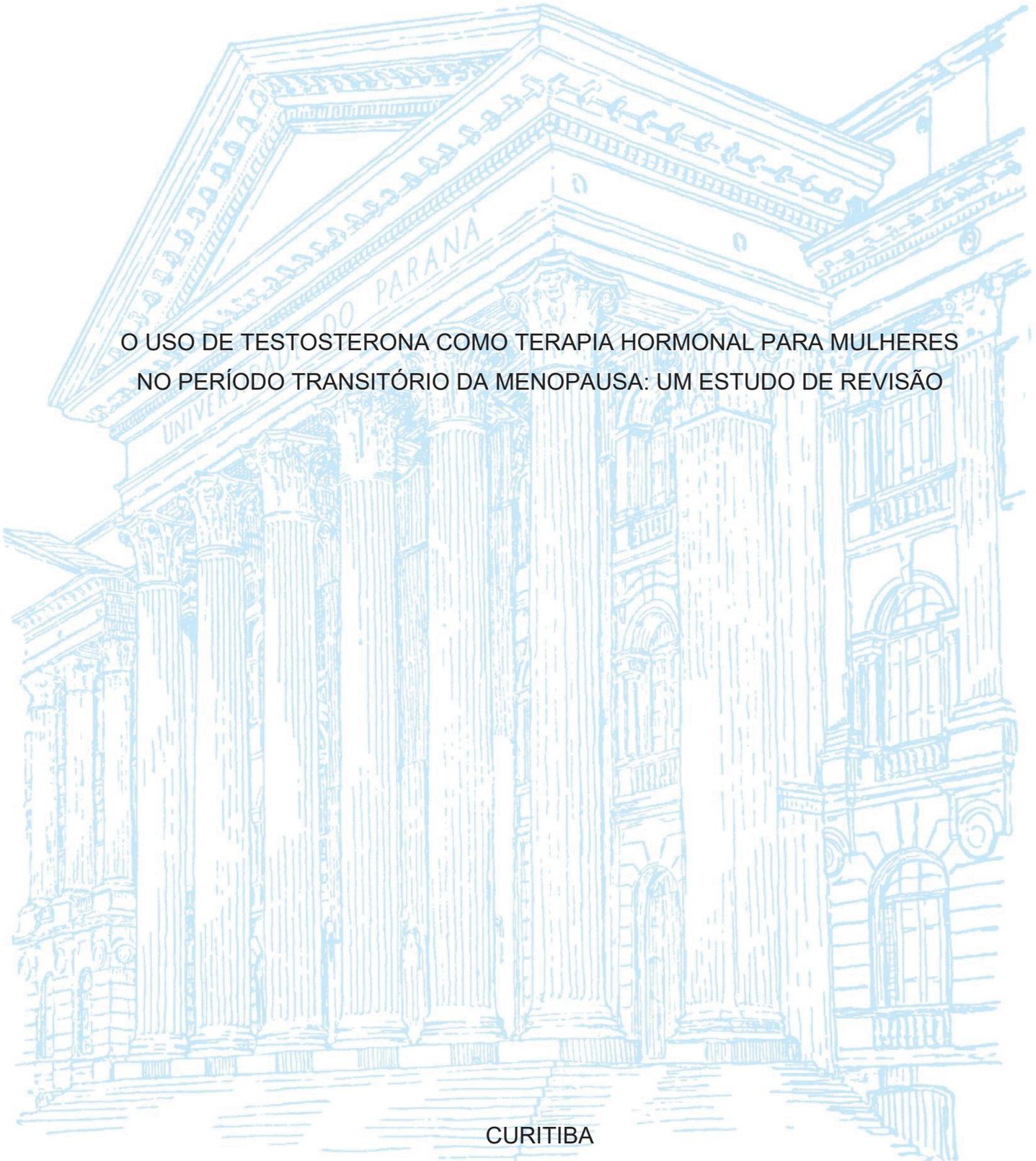
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FERNANDO BARBARO LINDERMANN NETZ

O USO DE TESTOSTERONA COMO TERAPIA HORMONAL PARA MULHERES
NO PERÍODO TRANSITÓRIO DA MENOPAUSA: UM ESTUDO DE REVISÃO

CURITIBA

2024



FERNANDO BARBARO LINDERMANN NETZ

O USO DE TESTOSTERONA COMO TERAPIA HORMONAL PARA MULHERES
NO PERÍODO TRANSITÓRIO DA MENOPAUSA: UM ESTUDO DE REVISÃO

Artigo apresentado como requisito parcial ao curso de Especialização em Medicina do Exercício Físico na Promoção da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Anderson Zampier Ulbrich

CURITIBA

2024

O uso de testosterona como terapia hormonal para mulheres no período transitório da menopausa: um estudo de revisão

Fernando Barbaro Lindermann Netz

RESUMO

Esse estudo teve como objetivo investigar, compreender e conhecer o papel da reposição hormonal com testosterona na vida da mulher no período transitório da menopausa, abordando as principais dificuldades enfrentadas por ela no período. Trata-se de um estudo descritivo, do tipo revisão da literatura, de abordagem qualitativa, por meio da identificação, leitura e síntese dos resultados de artigos científicos e periódicos, onde o conhecimento de outros pesquisadores foram utilizados como embasamento teórico. A transição da menopausa é geralmente definida como o tempo entre o início da irregularidade menstrual e a menopausa. Os aspectos fisiológicos, clínicos e terapêuticos da testosterona na saúde da mulher ainda são motivo de controvérsia e debate. Dados de evidências de qualidade de ensaios clínicos favorecem o uso de testosterona transdérmica em mulheres na pós-menopausa com disfunção sexual feminina causando sofrimento. As doses de testosterona devem se aproximar dos níveis fisiológicos de testosterona encontrados em mulheres na pré-menopausa, evitando concentrações suprafisiológicas que expõem as mulheres a eventos adversos. Períodos de tratamento de curto prazo demonstraram ser eficazes e seguros em mulheres na pós-menopausa com transtorno/disfunção do desejo sexual hipoativo. No entanto, a segurança do uso de testosterona em longo prazo ainda precisa ser determinada.

Palavras-chave: Terapia de Reposição Hormonal; Testosterona; Menopausa; Andrógenos

ABSTRACT

This study aimed to investigate and understand the role of testosterone hormone replacement therapy in women's lives during the transitional period of menopause, addressing the main difficulties they face during this period. This is a descriptive study, a literature review, with a qualitative approach, through the identification, reading and synthesis of the results of scientific articles and journals, where the knowledge of other researchers were used as a theoretical basis. The menopause transition is generally defined as the time between the onset of menstrual irregularity and menopause. The physiological, clinical and therapeutic aspects of testosterone in women's health are still a matter of controversy and debate. Data from quality evidence from clinical trials favor the use of transdermal testosterone in postmenopausal women with female sexual dysfunction causing distress. Testosterone doses should approximate the physiological levels of testosterone found in premenopausal women, avoiding supraphysiological concentrations that expose women to adverse events. Short-term treatment periods have been shown to be effective and safe in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder/dysfunction. However, the safety of long-term testosterone use remains to be determined.

Keywords: Hormone Replacement Therapy; Testosterone; Menopause; Androgens.

1 INTRODUÇÃO

A sociedade contemporânea está experimentando um processo de envelhecimento significativo. Apesar do Brasil ser classificado como um país em desenvolvimento, a expectativa de vida da população tem aumentado de forma consistente. De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2023, a expectativa de vida das mulheres é atualmente de aproximadamente 79,7 anos (IBGE, 2024). Em contraste, em 1940, a expectativa de vida média para as mulheres era de 69,1 anos, considerando-se a condição de que um indivíduo alcançasse os 50 anos, confirmando a tendência de envelhecimento da população brasileira (IBGE, 2024).

O envelhecimento feminino representa um fenômeno de significativa relevância no âmbito da saúde da mulher. De acordo com Horita et al. (2020, p. 332), esse processo é marcado por uma transição metabólica e hormonal, a qual desencadeia uma série de transformações que permeiam o contexto psicossocial das mulheres. A menopausa é um processo natural e fisiológico intrínseco, que ocorre durante uma etapa transitória na vida das mulheres. Esse período é definido pelo declínio dos hormônios reprodutivos, uma vez que os ovários reduzem a sua funcionalidade e produzem em menor quantidade os hormônios estrogênio e progesterona, diminuindo a frequência da menstruação até parar completamente (HEIDARI et al. 2019).

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 (JOHANSEN et al. 2020). A interrupção na produção dos hormônios sexuais prejudica a qualidade de vida da mulher, principalmente pelos sintomas vasomotores, aumentando a incidência de eventos cardiovasculares maiores, demência, osteoporose, sintomas urinários, distúrbios relacionados ao estímulo e desejo sexual, entre outros (RENKE, TOSTES, 2023).

Nas mulheres saudáveis, os andrógenos séricos, incluindo a dehidroepiandrosterona, o sulfato de dehidroepiandrosterona, a androsterona e a testosterona, são sintetizados principalmente pelos ovários (25%) e pelas glândulas suprarrenais (25%). Além disso, aproximadamente 50% da testosterona circulante é oriunda da conversão periférica de precursores como a

dehidroepiandrosterona, o sulfato de dehidroepiandrosterona e a androstenediona (UOLOKO et al. 2022).

Os níveis de testosterona diminuem acentuadamente dos 20 aos 40 anos de idade, de modo que os níveis aos 40 anos correspondem a cerca de 50% dos 20 anos de idade. Durante a transição da menopausa, geralmente não há mais diminuição da testosterona e os níveis podem até aumentar ligeiramente. No entanto, esses valores ainda são aproximadamente metade dos observados em mulheres mais jovens (MARTINEZ-GARCIA; DAVIS, 2022). Com a perda de estrogênio na menopausa, os níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) diminuem, resultando em um aumento nos níveis de testosterona livre, que é a forma mais ativa da testosterona. Isso ocorre devido a alta afinidade que a SHBG tem com a testosterona livre sérica, gerando um efeito redutor da sua biodisponibilidade no organismo. Os ovários continuam a produzir cerca de metade da testosterona após a menopausa, embora estudos recentes tenham sugerido que a queda na produção é bem mais expressiva, com quantidades mínimas de testosterona oriundas do ovário. Mulheres na pós-menopausa com insuficiência adrenal podem ter testosterona circulante mínima e nenhuma resposta à estimulação de hormônios hipofisários (MARTINEZ-GARCIA; DAVIS, 2022; UOLOKO et al. 2022).

A deficiência de andrógenos, como a testosterona, está relacionada a efeitos adversos no bem-estar das mulheres. Assim como nos homens, um declínio no entusiasmo sexual é o sintoma mais comumente associado à deficiência de testosterona. Além disso, a redução de testosterona pode resultar em diminuição dos níveis de energia, perda óssea, perda da força muscular e alterações nas funções cognitivas e de memória (WHITTON; BABER, 2022; RENKE; TOSTES, 2023).

Na tentativa de diminuir os efeitos da supressão desses hormônios e conseqüentemente, melhorar os sintomas durante a perimenopausa e menopausa, a terapia de reposição hormonal (TRH) tem sido usada por mais de 60 anos. No Brasil, a terapia com testosterona foi aprovada para uso em mulheres com transtorno do desejo sexual hipotivo. (REIS; ABDO, 2014; DONOVITZ, 2022). O uso racional de andrógenos na saúde e bem-estar das mulheres é de grande interesse. Em todo o mundo, milhares de mulheres relatam que a terapia com testosterona trouxe melhorias

em sua qualidade de vida e saúde geral. Há evidências crescentes para apoiar o uso de doses fisiológicas de testosterona para melhora da função sexual, prevenção de osteoporose, proteção cerebral, proteção de doenças da mama entre outros (VEGUNTA; KLING; KAPOOR, 2020; WHITTON; BABER, 2022). Os andrógenos são essenciais para as mulheres tanto na função reprodutiva feminina quanto no equilíbrio hormonal e como precursores vitais na síntese de hormônios femininos, como o estradiol (VEGUNTA; KLING; KAPOOR, 2020).

Apesar desses dados, ainda há muita controvérsia sobre a existência de uma patologia clínica causada pela deficiência de andrógeno, assim como o seu diagnóstico e tratamento clínico. O uso de andrógenos, principalmente a testosterona, ainda é associado exclusivamente à masculinidade ou à função sexual masculina. Esse senso comum contribuiu para a falta de reconhecimento dos efeitos do uso da terapia com testosterona em mulheres (PARDINI, 2014).

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo investigar, compreender e conhecer o papel da reposição hormonal com testosterona na vida da mulher no período transitório tão importante para mesma, a menopausa, abordando as principais dificuldades enfrentadas por ela no período. Por meio de objetivos específicos como conceituar e contextualizar o período de transição da menopausa e a terapia de reposição hormonal; identificar e reportar os impactos da menopausa na vida da mulher; relacionar o tratamento de reposição hormonal com testosterona e os impactos positivos e negativos; demonstrar a eficácia e segurança do uso de testosterona por mulheres na menopausa, bem como sua prescrição.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo revisão da literatura, de abordagem qualitativa, por meio da identificação, leitura e síntese dos resultados de artigos científicos e periódicos, onde o conhecimento de outros pesquisadores foram utilizados como embasamento teórico.

Os dados foram obtidos por meio de acesso as bases de dados eletrônicas: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed (National Library of Medicine Medicine), Google Scholar e ScienceDirect, por meio dos DeCS (Descritores em Ciência da Saúde): Terapia de Reposição Hormonal; Testosterona; Menopausa; Andrógenos; (Hormone Replacement Therapy; Testosterone; Androgens; Menopause). Foram incluídos artigos na língua portuguesa e inglesa publicados entre 2014 e 2024. Foram excluídas teses e dissertações, artigos de relatos de caso ou experiência, cartas, editoriais, artigos científicos duplicados entre as bases de dados e estudos que não refletiam a temática do trabalho.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Transição da menopausa: fisiologia e sintomas

A maioria das mulheres vivencia a menopausa como um evento natural do curso da vida devido à perda permanente da atividade folicular ovariana. A menopausa é um diagnóstico retrospectivo e diz-se que ocorreu quando a atividade menstrual cessou por pelo menos 12 meses consecutivos na ausência de qualquer outra explicação fisiológica ou patológica para a mesma. Ela marca o fim da vida reprodutiva e da atividade folicular ovariana. O envelhecimento cronológico e ovariano são dois processos simultâneos que influenciam o ritmo do processo de transição da menopausa e sua duração (SANTORO et al. 2020; MEHTA; MENSON, 2024).

No Brasil, a idade média da menopausa é de 48 anos de idade e a menopausa natural ocorre entre 45 e 51 anos na maioria das mulheres (POMPEI et al. 2022). A idade da menopausa é influenciada por múltiplos fatores, como dieta, níveis de exercício, tabagismo, contexto socioeconômico, índice de massa corporal etnia, crenças culturais e problemas de saúde médicos/ginecológicos concomitantes (TALAULIKAR, 2022).

A transição da menopausa é dividida em 2 períodos. A transição da menopausa precoce se inicia quando a duração do ciclo menstrual se torna variável (diferença de ≥ 7 dias na duração dos ciclos menstruais consecutivos) e a transição da menopausa tardia é caracterizada por amenorreia por 60 dias ou mais. A perimenopausa é composta pela transição da menopausa e pelos 12 meses seguintes ao período menstrual final (estágio pós-menopausa precoce) (SANTORO et al. 2020; BROWN et al. 2024).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, este período transitório da menopausa engloba o final da fase reprodutiva até a velhice, (OMS apud HORITA et al., 2020, p.332), que pode variar dos “40 até os 65 anos”, sendo que a menopausa precoce ocorre geralmente antes dos 40 anos de idade (HARDY et al., 2019).

Esse período de transição é caracterizado por alterações nos níveis do hormônio folículo-estimulante (FSH) e estradiol, que são impulsionados pelo declínio da massa ovariana. Os níveis de FSH aumentam durante o período perimenopausal, que se iniciou anos antes do período menstrual final; esse aumento é secundário à foliculogênese alterada e à secreção reduzida de inibina (hormônio que inibe a

secreção de FSH) (MEHTA; MENSON, 2024). Durante o estágio perimenopausal, os níveis de estradiol podem variar. Na maioria, cerca de 55% das mulheres neste estágio, os níveis de estradiol diminuem lentamente ou permanecem inalterados, enquanto o restante das mulheres experimenta um aumento nos níveis de estradiol nos ~5,5 anos que antecedem seu período menstrual final (TALAULIKAR, 2022).

Embora os níveis de estradiol diminuam durante o período de transição da menopausa, os níveis de estrona permanecem relativamente estáveis devido à aromatização de andrógenos adrenais e ovarianos em tecidos periféricos (MOLVAREC; CZEGLÉ, 2022). Após o período de transição da menopausa, os níveis de andrógeno livre aumentam devido a um declínio proporcionalmente maior nos níveis de estradiol do que nos níveis de testosterona, uma redução nos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais e um aumento nos níveis de testosterona livre (MARTINEZ-GARCIA; DAVIS, 2020; SANTORO et al. 2020).

Todavia, esse período de transição da menopausa está associado a uma infinidade de sintomas que variam muito entre as mulheres em relação ao tipo, início e gravidade. Os sintomas mais especificamente associados à transição da menopausa são os sintomas vasomotores (ondas de calor, suores noturnos ou ambos) e os sintomas geniturinários (síndrome geniturinária da menopausa) (KHOUDARY et al. 2019; SANTORO et al. 2020).

Os sintomas geniturinários incluem dispareunia, secura vaginal, ardor vaginal, prurido vaginal, disúria, urgência urinária e infecções recorrentes do trato urinário. Cerca de 50% das mulheres apresentam sintomas vasomotores frequentes (definidos como sintomas que ocorrem ≥ 6 dias nas 2 semanas anteriores) (EL KHOUDARY et al. 2019). Os sintomas vasomotores frequentes duram mais de 7 anos em aproximadamente 50% das mulheres. Os sintomas da síndrome geniturinária da menopausa, que são vivenciados por aproximadamente 45% a 77% das mulheres, geralmente pioram com o tempo e persistem indefinidamente. Durante esse período de transição, cerca de 50% a 75% das mulheres começam a ter sintomas vasomotores e mais de 50% começam a ter sintomas síndrome geniturinária da menopausa (CRANDALL et al. 2023; TALAULIKAR, 2022).

De fato, o fim da menstruação é apenas um dos sintomas do climatério que caracteriza o fim do potencial reprodutivo da mulher e leva a diversas mudanças endocrinológicas, somáticas e psicológicas concomitantes. Essas alterações

representam o resultado do envelhecimento (EL KHOUDARY et al. 2019; MOLVAREC; CZEGLÉ, 2022).

3.2 Fisiologia dos andrógenos nas mulheres

Em mulheres na pré-menopausa, a testosterona circulante é oriunda diretamente da produção ovariana, bem como derivada de hormônios precursores secretados pelos ovários e glândulas suprarrenais. Esses precursores incluem dehidroepiandrosterona e sulfato de dehidroepiandrosterona, com este último quase inteiramente de origem adrenal, e androstenediona, que é secretada pelas suprarrenais e ovários. (WHITTON; BARBER, 2024). Já foi demonstrado que os ovários e as suprarrenais contribuem cada um com cerca de 50% para o pool de testosterona circulante durante o período pré-menopausa (MARTINEZ-GARCIA; DAVIS, 2020).

Os precursores de testosterona exibem pouca atividade biológica. Após sua secreção na circulação, eles são ativados em tecidos-alvo periféricos, principalmente tecido adiposo e pele e por enzimas esteroidogênicas intracelulares locais. A androstenediona, que também é produzida periféricamente a partir da dehidroepiandrosterona é posteriormente metabolizada em tecidos-alvo para testosterona ou estrona (DAVIS; WAHLIN-JACOBSEN, 2015; DONOVITZ, 2022). Todavia, a testosterona pode ser convertida em di-hidrotestosterona, o andrógeno mais potente, ou em estradiol dentro das células. Essas vias biossintéticas em tecidos-alvo periféricos são a principal fonte de produção de estrogênio e testosterona em mulheres na pós-menopausa (UOLOKO, 2022).

Em mulheres na pré-menopausa, estima-se que um terço da testosterona circulante é produzida pelos ovários e o restante vem da conversão periférica em tecidos-alvo. No entanto, incluindo a conversão dos precursores de andrógenos liberados pelos ovários em testosterona na circulação, quase metade da produção diária de testosterona da mulher na pré-menopausa vem dos ovários (BRITTON; BEAMISH, 2024).

Durante os anos reprodutivos, as concentrações circulantes de andrógenos diminuem gradualmente com a idade em mulheres com ciclos menstruais regulares espontâneos e parecem atingir as concentrações circulantes mínimas na pós-menopausa, aproximadamente entre 62 e 63 anos de idade. Um pequeno aumento

nas concentrações de testosterona no sangue foi observado a partir dos 70 anos de idade, de modo que as concentrações de testosterona em mulheres mais velhas parecem aproximar-se das de mulheres na pré-menopausa (WHITTON; BARBER, 2024). Em contraste, as concentrações circulantes de dehidroepiandrosterona continuam a diminuir com a idade em mulheres com idade mais avançada (MARTINEZ-GARCIA; DAVIS, 2020).

Os níveis máximos de sulfato de dehidroepiandrosterona são observados em mulheres na faixa dos 20 anos e declinam progressivamente depois disso. Estudos avaliaram a quantidade de dehidroepiandrosterona e sulfato de dehidroepiandrosterona em um grupo de mulheres e reportaram um pico em mulheres aos 24 anos, um declínio rápido até os 50 anos e um declínio moderado após 50 anos (BRITTON; BEAMISH, 2024). Um estudo transversal realizado na Austrália com 588 mulheres de 18 a 39 anos, demonstrou que todos os andrógenos diminuíram com a idade antes da menopausa. Os níveis de testosterona caíram espontaneamente em 25%, a androstenediona em 31% e a dihidrotestosterona em 36% (SKIBA et al. 2019).

As concentrações de testosterona também são alteradas quando uma mulher faz uma ooforectomia (remoção cirúrgica dos ovários), levando um declínio de 50% na testosterona e na androsterona. O uso de glicocorticoides também causa alterações, pois essas substâncias suprimem a produção do hormônio adrenocorticotrófico e, portanto, uma redução na produção de andrógeno adrenal. Além disso, a deficiência de testosterona livre também ocorre quando uma mulher recebe o estrogênio oral, que ao ser metabolizado no fígado, aumenta a produção da globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) resultando em um declínio nos níveis de testosterona livre (DONOVITZ, 2024; WHITTON; BARBER, 2024).

De fato, compreender como a testosterona circula é fundamental para reconhecer como outros fatores podem afetar a fisiologia da testosterona. A maior porção da testosterona circulante (66%) é altamente ligada à SHBG e um terço é fracamente ligado à albumina e outras proteínas plasmáticas, de modo que cerca de 1–2% da testosterona circule sem ligação às proteínas plasmáticas (testosterona livre) (SKIBA et al. 2019; GOLDMAN et al. 2017).

A testosterona livre tem sido geralmente considerada a fração biologicamente ativa da testosterona. Mais recentemente, isso tem sido questionado. Estudos reportaram que a testosterona livre poderia ser a fração prontamente disponível para degradação rápida em vez do componente bioativo, criando incerteza quanto a quais

frações de testosterona circulante realmente importam (GOLDMAN et al. 2017; SKIBA et al. 2019; UOLOKO et al. 2022). Várias fórmulas matemáticas foram usadas para estimar e relatar concentrações de testosterona livre, mas essas equações geram resultados inconsistentes. Além disso, todos eles se baseiam na suposição de que a ligação da testosterona à globulina de ligação ao hormônio sexual é linear, de modo que há falta de validade nas estimativas de testosterona livre (MARTINEZ-GARCIA; DAVIS, 2020).

3.3 Ações e efeitos da testosterona nas mulheres

A testosterona é um esteroide de 19 átomos de C, sintetizado a partir do colesterol (LA HOZ et al. 2024). Nas mulheres é um hormônio de caráter metabólico, vascular e reprodutivo, que também ajuda na regulação e manutenção do complexo vulvovaginal, do solo pélvico, da bexiga e da uretra, assim como nas funções sexuais vitais, incluindo a lubrificação vaginal, ações que são favorecidas graças a seus efeitos intracrinicos (a síntese e a ação ocorrem dentro da própria célula) (UOLOKO et al. 2019). Ela tem um papel fundamental na saúde da mulher, pois o seu efeito pode ocorrer através da ação androgênica direta ou como precursora da produção de estradiol através do processo de aromatização (LA HOZ et al. 2024).

Um dos principais órgãos em que a testosterona tem um efeito benéfico é o sistema nervoso central. Algumas das reações bioquímicas no cérebro que foram associadas à doença de Alzheimer incluem um aumento de beta amiloide, uma diminuição do metabolismo da glicose nas células cerebrais e uma redução no fluxo sanguíneo para o cérebro (BIANCHI, 2019). Estudos mostraram que, em mulheres, tanto a testosterona quanto o estradiol parecem combater esses mecanismos e, assim, reduzir a deposição de beta amiloide, melhorar a capacidade do cérebro de metabolizar a glicose e melhorar o fluxo sanguíneo (BIANCHI, 2019; DONOVITZ, 2022).

Dados sobre os efeitos da testosterona em vários domínios da cognição são limitados pelos estudos que geralmente possuem amostras pequenas e frequentemente usam a testosterona concomitante com o estrogênio, gerando resultados mistos. Melhorias significativas no aprendizado verbal e na memória foram observadas em mulheres na pós-menopausa que fizeram terapia com testosterona isolada por 26 semanas em comparação com placebo (DAVIS et al. 2014). Pequenos

estudos observacionais relataram que níveis mais altos de testosterona endógena em mulheres na pós-menopausa estão associados a melhores pontuações em testes de fluência verbal e memória (DAVIS et al. 2020; SULTANA et al. 2022).

Acredita-se que os andrógenos afetam a motivação e o desejo sexual, e os baixos níveis de testosterona já foram correlacionados com a infrequência sexual e a redução da libido (ABDO, 2019; DAVIS et al. 2020) Em um estudo com mulheres na perimenopausa, com idades entre 42 e 52 anos que não usavam nenhum hormônio exógeno, a frequência de masturbação, o desejo sexual e a excitação tiveram associação positiva com os níveis séricos de testosterona (RANDOLPH et al. 2014).

A testosterona atua predominantemente no músculo liso vascular e no endotélio vascular de maneira dose-dependente. Em níveis fisiológicos, a testosterona promove o relaxamento dos vasos por meio da estimulação da produção de óxido nítrico e da ação nos canais de potássio e cálcio (SANTOS et al. 2014; BRITTON; BEAMISH, 2023). Extremos de testosterona endógena, no entanto, estão associados a efeitos cardiovasculares prejudiciais. Estudos tem reportado que os níveis mais baixos de testosterona estão associados ao aumento da mortalidade por todas as causas e aumento de eventos cardiovasculares (ISLAM et al. 2022; BRITTON; BEAMISH, 2023).

Níveis mais altos de testosterona endógena em mulheres na pós-menopausa estão associados a um menor risco de fratura do quadril, independente da dos níveis de SHBG, concentração de estradiol e outros fatores de risco putativos (FAROOQUI et al. 2016; WHITTON; BABER, 2024). Estudos têm demonstrado que a terapia com testosterona nessa população melhora a densiometria mineral óssea. Em um estudo prospectivo duplo-cego, realizado com mulheres, quando combinado com terapia de reposição hormonal sublingual, 12 meses de terapia com testosterona foram associados a um aumento significativo na densiometria mineral óssea do quadril (DAVIS; WAHLIN-JACOBSEN, 2015).

Níveis baixos de testosterona podem não ser necessariamente anormais e ainda não está claro se eles estão associados a anormalidades no humor, função sexual ou outros resultados considerados secundários à deficiência de andrógeno (WIERMAN et al. 2014). No entanto, a terapia com testosterona, particularmente em mulheres na pós-menopausa, tem sido usada para tratar uma série de sintomas, incluindo disfunção sexual, fadiga crônica, humor e uma sensação geral diminuída de bem-estar (ELRAIYAH et al. 2014). Evidências de ensaios clínicos sugerem que a

reposição de andrógenos em mulheres pode resultar em melhora da libido, transtorno do desejo sexual hipoativo e bem-estar (ULOKO et al. 2022).

3.4 Terapia de reposição hormonal com testosterona para mulheres

A única indicação baseada em evidências para o uso da terapia com testosterona em mulheres é para o tratamento do transtorno do desejo sexual hipoativo diagnosticado (ISLAM et al. 2019; MARTINEZ-GARCIA; DAVIS, 2020).

O transtorno do desejo sexual hipoativo é definido como uma redução acentuada no desejo ou motivação para se envolver em atividade sexual, que ocorreu episodicamente ou persistentemente ao longo de um período de pelo menos seis meses e está associado a sofrimento clinicamente significativo (PETTIGREW; NOVICK, 2021). Para um correto diagnóstico, antes recomenda-se uma avaliação biopsicossocial completa. A história clínica deve incluir um questionário de triagem validado, como o Questionário de Triagem do Desejo Sexual Diminuído. O exame físico não é comumente necessário, e os níveis séricos de testosterona e SHBG não são úteis, pois não há limite inferior para definir a patologia (CLAYTON et al. 2018).

O transtorno do desejo sexual hipoativo não se limita apenas a mulheres na pós-menopausa e tem sido observado em todas as idades reprodutivas. É uma condição relativamente comum, mas subdiagnosticada, que afeta aproximadamente 12,3% das mulheres com idade entre 45 e 64 anos e 7,4% com mais de 65 anos (PARISH; HAHN, 2016). A prevalência é significativamente maior em mulheres na menopausa induzida cirurgicamente (16–26%) do que em mulheres na pré-menopausa da mesma idade (7–14%), embora essa diferença não persista em mulheres com idade entre 50 e 70 anos (ACHILI et al. 2017).

Vários estudos publicados reportam que a testosterona melhora a função sexual em mulheres com transtorno do desejo sexual hipoativo quando administrada em doses que se aproximam das concentrações fisiológicas de testosterona para mulheres na pré-menopausa (PARISH; HAHN, 2016; MARTINEZ-GARCIA; DAVIS, 2020; WHITTON; BABER, 2024; UOLOKO, 2022). O tratamento com testosterona deve ser considerado um teste, pois não há como prever quem se beneficiará. Se nenhuma melhora for observada após os primeiros seis meses, a terapia deve ser interrompida. Recomenda-se que os níveis basais de testosterona sérica total e a SHBG sejam medidos antes do início da terapia e repetidos em 3-6 semanas para

identificar a aplicação de uma dose excessiva não intencional de testosterona pela paciente (DAVIS et al. 2019).

Estudos demonstram que as melhorias nos sintomas do transtorno do desejo sexual hipoativo levam algum tempo (WHITTON; BABER, 2024; ULOKO, 2022). Em doses que atingem ou se aproximam dos níveis fisiológicos de testosterona total no soro, as melhorias na atividade sexual satisfatória total, no desejo sexual e na redução do sofrimento começam em cerca de 4 semanas e atingem o pico em torno de 12 semanas. Com o uso contínuo, os efeitos parecem ser sustentados (DAVIS et al. 2019; WHITTON; BABER, 2024).

Atualmente, várias opções terapêuticas estão disponíveis para a reposição de testosterona em mulheres na pós-menopausa e aquelas que sofrem com transtorno do desejo sexual hipoativo (NACUL et al. 2022).

3.4.1 Testosterona transdérmica (adesivo)

A via transdérmica de administração de testosterona tem sido a mais estudada. A aplicação transdérmica por meio de um adesivo fornece testosterona continuamente por difusão passiva, enquanto os géis criam um depósito de fármaco nas camadas externas da pele e a testosterona é absorvida nos capilares dérmicos (VEGUNTA; KLING; KAPOOR, 2020). Evidências com alto grau de recomendação têm demonstrado que o uso de 150 a 300mcg de testosterona transdérmica para o tratamento do transtorno do desejo sexual hipoativo em mulheres com menopausa natural ou cirúrgica, com ou sem terapia estrogênica, melhora o desejo sexual, a satisfação sexual e a frequência das relações sexuais e orgasmos (GANESAN; HABBOUSH; SULTAN, 2018; GERA et al. 2018).

Achili e colaboradores (2017) em um estudo randomizado, avaliaram a eficácia da testosterona transdérmica em adesivo em grupo de 3.035 participantes; 1.350 mulheres receberam o adesivo de testosterona e 1.379 mulheres foram tratadas com placebo. Os autores observaram que o grupo de mulheres que utilizaram o adesivo de testosterona apresentaram episódios sexuais significativamente mais satisfatórios, atividade sexual, orgasmos, desejo, mudança significativa na pontuação da Escala de angústia pessoal, eventos adversos androgênicos, acne e crescimento de pelos em comparação com o grupo placebo. Não foram observadas diferenças significativa entre os dois grupos em aumento de pelos faciais, alopecia,

engrossamento da voz, sintomas urinários, dor mamária, dor de cabeça, reação local ao adesivo, eventos adversos totais, eventos adversos sérios, motivos para retirada do estudo e número de mulheres que concluíram o estudo. Contudo, os autores concluíram que o adesivo de testosterona é eficaz a curto prazo em termos de melhora da função sexual e segurança em mulheres na menopausa natural e cirurgicamente afetadas por transtorno do desejo sexual hipoaivo.

Embora, os estudos tenham demonstrados resultados satisfatórios, o adesivo, a forma transdérmica mais estudada na literatura, não está disponível no Brasil. Além disso, nos Estados Unidos o FDA desaprovou o uso contínuo de adesivos de testosterona por falta de evidências de segurança a longo prazo (VEGUNTA; KLING; KAPOOR, 2020).

3.4.2 Testosterona transdérmica (géis e cremes)

Atualmente não existe preparações de gel de testosterona em doses adequadas para mulheres com transtorno do desejo sexual hipoaivo regulamentado no Brasil ou por agências reguladoras em outros países. A Austrália é a única exceção, onde uma testosterona a 1% em creme está disponível em doses que mantêm os níveis plasmáticos de testosterona nos limites fisiológicos da pré-menopausa (AndroFeme® 1, 10mg/mL), e os efeitos do excesso de andrógenos são raros (VEGUNTA; KLING; KAPOOR, 2020). A testosterona aprovada para o tratamento do hipogonadismo masculino, incluindo injeções, implantes subcutâneos e géis, é fortemente desaprovada para uso em mulheres climatéricas. Como os níveis de testosterona em mulheres representam aproximadamente 10% dos níveis masculinos, há um risco significativo de doses suprafisiológicas de testosterona com efeitos adversos, alguns dos quais são irreversíveis (WIERMAN et al. 2014).

Todavia, como alternativa, tem sido prescrita testosterona a 1% em creme ou gel de alta absorção preparado em farmácias de manipulação para uso transdérmico com efeito sistêmico. A dose recomendada é de 0,1 a 0,5g de gel ou creme por dia, equivalente a 1,0 a 5,0mg de testosterona por dia. Deve ser aplicado na parte interna da coxa, nádegas ou abdômen inferior, e não nos braços ou tronco, evitando o sistema linfático na região das mamas. Como não há aprovação do FDA ou de órgãos reguladores no Brasil, é difícil avaliar e comprovar as propriedades farmacocinéticas

e farmacodinâmicas dos medicamentos manipulados. Assim, os níveis plasmáticos da substância ativa podem variar entre os lotes do produto (NACUL et al. 2022).

Além disso, outras variáveis podem interferir na absorção de preparações manipuladas não padronizadas de forma segura, como o uso de vários veículos de liberação da substância ativa (cremes, géis, meio alcoólico), a localização corporal e a área da superfície corporal onde o medicamento é aplicado. Assim, a eficácia e os efeitos adversos das preparações manipuladas não podem ser totalmente previstos (ISLAM et al. 2019;). Outro aspecto relevante é que a produção e o consumo de hormônios manipulados não estão sujeitos à farmacovigilância sistemática e à notificação de efeitos adversos, o que cria a interpretação equivocada de que os hormônios manipulados são mais seguros. Apesar das restrições de segurança, a testosterona manipulada em gel ou creme pode ser considerada para o tratamento do transtorno do desejo sexual hipoativo, pois é a única forma de testosterona disponível para uso transdérmico (GERA et al. 2018; GLYNE et al. 2024).

É crescente o número de estudos que têm reportado dados significativos sobre o uso da testosterona em formulações de géis e cremes. Islam e colaboradores (2019) em um estudo de revisão realizado mais recentemente avaliando a eficácia da testosterona em mulheres com transtorno do desejo sexual hipoativo, relatou que a terapia transdérmica melhorou a frequência de eventos sexuais satisfatórios, excitação, frequência de orgasmos, prazer, responsividade e autoimagem e reduziu as preocupações sexuais. Esses resultados confirmam os achados de uma revisão sistemática e meta-análise anterior sobre esse mesmo assunto (ACHILI et al. 2017). Além disso, esses estudos relataram poucos resultados adversos e foram tranquilizadores quanto à segurança em curto prazo (ACHILI et al. 2017).

Um estudo clínico conduzido por Folladi e colaboradores (2015), investigou se uma dose de 5 ou 10 mg de creme transdérmico de testosterona por dia era necessária para tratar efetivamente mulheres com transtorno do desejo sexual hipoativo. Sete mulheres saudáveis na pós-menopausa foram alocadas aleatoriamente para receber 5 ou 10 mg de testosterona transdérmica por dia. Os autores descobriram que a dose de 5 mg foi suficiente para restaurar os níveis séricos de testosterona total e testosterona livre para dentro e acima da faixa de referência para mulheres na pré-menopausa. Além disso, nenhuma das doses resultou em qualquer variação significativa em outros hormônios sexuais correlacionados: diidrotestosterona, estradiol, estrona e SHBG. Esses dados sugerem que a dose de

testosterona transdérmica necessária para tratar a disfunção sexual poderia ser potencialmente reduzida sem impactar seu efeito na doença para diminuir o risco de eventos adversos em pacientes suscetíveis.

Na opinião de vários especialistas, há uma necessidade não atendida para o fornecimento e aprovação de terapia de testosterona para uso em mulheres. Cremes, pomadas ou géis de testosterona já são amplamente utilizados devido à falta de uma preparação transdérmica aprovada em muitos países. Todavia, deve-se ter cautela ao prescrever uma terapia de testosterona. As limitações dessas formulações incluem a inconsistência da concentração de testosterona no produto e a variabilidade na absorção e biodisponibilidade. (ACHILI et al. 2017; NACUL et al. 2022; VEGUNTA; KLING; KAPOOR, 2020).

3.4.3 Testosterona via oral

Uma das primeiras formulações de testosterona criadas para uso oral foi a metiltestosterona (17 α -metiltestosterona) sintetizada em 1935. O grupo metil na posição 17 da molécula de testosterona foi adicionada para aumentar a resistência à metabolização no fígado e preservar a biodisponibilidade da testosterona quando administrada por via oral. Porém, esse metabolismo hepático de primeira passagem leva a inúmeros efeitos adversos graves como a diminuição do colesterol HDL, o aumento das concentrações de LDL e principalmente dano aos hepatócitos podendo causar carcinoma hepatocelular (KALINCHENKO et al., 2019). Por conta disso, a metiltestosterona foi rapidamente descontinuada em diversos países, inclusive no Brasil. Sua elevada hepatotoxicidade levou o senso comum a crer que a administração da testosterona por via oral seria simplesmente impraticável.

Nos anos 80, uma nova formulação de testosterona oral foi criada, o undecanoato de testosterona. Diferentemente da metiltestosterona que é uma formulação metilada, o undecanoato de testosterona é uma forma de testosterona esterificada, ou seja, com um éster de ácido graxo saturado acoplado, o ácido undecanóico. Essa cadeia esterificada aumenta a lipoficidade da molécula de testosterona, fazendo com que a sua absorção ocorra pelos enterócitos, passando em seguida para o sistema linfático e não para os capilares sanguíneos que desembocam no sistema porta-hepático (CAMPBELL et al. 2023). Por essa razão, o undecanoato de testosterona oral não apresenta metabolismo de primeira passagem

hepática e tão pouco hepatotoxicidade. No entanto, o undecanoato de testosterona via oral está disponível apenas na Europa e no Canadá (MILLER et al. 2023).

Alguns estudos mostraram que o uso de undecanoato de testosterona oral é eficaz em aumentar os níveis de testosterona total e livre, de DHT e estradiol, além de reduzir os níveis plasmáticos de globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG), LH e FSH de maneira dose-dependente (RAYNAUD et al. 2010). Além disso, não foi constatado aumento de risco significativo de eventos adversos graves, como mortalidade, aumento da incidência de doenças cardiovasculares ou doenças graves e hospitalizações com o uso do undecanoato de testosterona oral (MILLER et al., 2023).

Orienta-se que a administração do undecanoato de testosterona oral seja feita preferencialmente com refeições que contenham gordura para melhor absorção do fármaco. O pico sérico máximo ocorre em torno de 2 a 4 horas após a administração (KALINCHENKO et al., 2019). Em homens tem sido amplamente utilizado em doses relativamente altas sem apresentar toxicidade hepática ou alterações no perfil de colesterol. Nas mulheres, tem sido utilizado em doses diárias que variam de 40 a 80 mg por dia (MILLER et al. 2023).

Um estudo realizado em 2015 na Tailândia, avaliou a eficácia do undecanoato de testosterona via oral na função sexual de mulheres na pós-menopausa. Esse estudo envolveu a participação de 35 mulheres, que foram distribuídas aleatoriamente para o tratamento de 8 semanas com undecanoato de testosterona oral 40mg ou placebo duas vezes por dia com estrogênio oral diário. Os autores observaram que a adição do undecanoato de testosterona oral ao estrogênio diário foi associada a uma melhora significativa na função sexual entre mulheres na pós-menopausa em relação ao grupo que fez uso do estrogênio isolado (TUNG MUNS AKUL CHAI et al. 2015).

Esses dados indicam que o undecanoato de testosterona oral pode ser eficaz em ajudar a melhorar a função sexual em mulheres na pós-menopausa, porém a sua segurança a longo prazo ainda precisa ser melhor avaliada.

3.4.4 Implantes de testosterona

Os implantes foram descritos pela primeira vez como um tratamento alternativo para os sintomas da menopausa na década de 1950. Estudos tem apontado que essa via de administração fornece um perfil de segurança e terapia

eficaz sem as flutuações nos níveis sanguíneos comumente vistas com a administração transdérmica ou injeção intramuscular. Assim, a administração da terapia subcutânea de testosterona na forma de implante tem sido usada em todo o mundo há muitos anos e vem ganhando cada vez mais relevância. Em alguns países, como os Estados Unidos, são disponibilizados implantes não absorvíveis (silástico) e absorvíveis (pellets) (RENKE; TOSTES, 2023). No Brasil, apesar de não existir nenhuma formulação regulamentada pela agência reguladora (ANVISA), ambos os tipos de implantes têm sido manipulados e utilizados por muitos médicos.

Um aspecto importante dos implantes é a ausência de picos nos níveis séricos de testosterona, reduzindo a possibilidade de efeitos colaterais e reações secundárias. Um extenso estudo retrospectivo de 7 anos que envolveu 400.000 mulheres e mais de 1.200.000 procedimentos de implante subcutâneo realizados demonstraram um perfil de segurança. A taxa global de complicações foi <1% e a continuação do tratamento após duas inserções foi de 93% (DONOVITZ, 2022).

A terapia com implantes de testosterona bioabsorvíveis (pellets) é composta, de testosterona e ácido estérico (5,21%). Através de um processo farmacêutico aprovado pelo FDA, os substratos são comprimidos em cilindros de aproximadamente 3,0mm (diâmetro), selados em ampolas de vidro e esterilizados por feixe de elétrons (DONOVITZ, 2021). Os implantes estéreis com dosagens que variam de 50 a 75 mg, são inseridos através de uma incisão de 5mm no tecido subcutâneo da região superior do glúteo ou abdome inferior. É um procedimento simples que dura em torno de 5 minutos. Os pellets de testosterona mostram considerável variação interindividual na absorção e degradação e podem permanecer eficazes por 4 a 12 meses (WHITTON; BABER, 2024). A vantagem dos implantes bioabsorvíveis é que eles se dissolvem completamente e não precisam ser removidos. No entanto, eles têm a desvantagem da impossibilidade de retirá-los em caso de necessidade (RENKE; TOSTES, 2023).

Os implantes não bioabsorvíveis são compostos por testosterona em tubos de dimetilpolissiloxano (silicone). Para a fabricação dos implantes, são utilizados segmentos de 4cm de comprimento e 2,4mm de diâmetro. Pedacos de tubos de são preenchidos com 40 mg de testosterona e selados em ambas as extremidades com adesivo de silicone médico. Estima-se que a testosterona seja liberada da cápsula do implante em aproximadamente 110mcg diários e tem duração média de 38–48 semanas (RENKE; TOSTES, 2023). O cálculo da dosagem para o implante de testosterona de liberação é baseado no peso e na composição corporal da paciente.

Após o término do tratamento, os implantes podem permanecer no paciente. No entanto, a remoção dos implantes é recomendada principalmente se o tratamento for continuado, o que deve ser realizado por equipe médica especializada. Na prática clínica, observa-se que a testosterona subcutânea é consistentemente absorvida e clinicamente mais eficaz quando comparada a testosterona transdérmica (DAVIS et al. 2019).

Glaser et al. (2014), investigou a eficácia da dos implantes de testosterona nos sintomas da menopausa em mulheres portadoras de câncer de mama. Os autores observaram uma melhora estatisticamente significativa em sintomas psicológicos (depressão, irritabilidade/agressão, ansiedade), sintomas somáticos (ondas de calor/suor, desconforto cardíaco, problemas de sono/insônia, exaustão física, memória prejudicada, dor articular/muscular) e sintomas urogenitais (secura vaginal, problemas de bexiga/incontinência, problemas sexuais). Nesse estudo foi concluído que a testosterona administrada por implante subcutâneo, foi extremamente eficaz para o alívio dos sintomas de deficiência hormonal em sobreviventes de câncer de mama. Além disso, esses resultados apoiam o efeito terapêutico da testosterona por meio do receptor de andrógeno.

Outro estudo conduzido por La Hoz e colaboradores (2024) avaliou os benefícios e riscos dos implantes de testosterona em mulheres, por meio de revisão sistemática da literatura. Nesse estudo foi reportado que o uso de implantes de testosterona em mulheres foi associado à melhoria em vários domínios da função sexual e sofrimento pessoal. Os dados sobre a eficácia e segurança a longo prazo são escassos e a qualidade da evidência é baixa. Foram encontrados riscos e efeitos adversos comuns: acne, alopecia e hirsutismo, além de eritrocitose (policitemia), extrusão, celulite/infecção e hematomas. Os autores concluíram que os benefícios dos implantes de testosterona em mulheres podem ser superados pelos riscos e a incidência de efeitos adversos irreversíveis pode ser bem maior do que o relatado. Portanto, é fundamental o monitoramento próximo e cauteloso no uso dos implantes de testosterona em mulheres.

Baseado nesses achados, a terapia com implantes de testosterona pode trazer benefícios para tratar diversos sintomas da menopausa. No entanto, as dosagens da terapia devem ser individualizadas, respeitando o peso e a sintomatologia da mulher mais do que os níveis laboratoriais. Ensaio clínico

randomizados mais extensos são necessários para avaliar a segurança a longo prazo deste tratamento.

3.4.5 Testosterona vaginal

Atualmente, ainda existem poucos dados sobre o uso de creme vaginal de testosterona para o tratamento do transtorno do desejo sexual hipoativo e globalmente ainda não existe uma regulamentação aprovada para uso em mulheres. Estudos tem relatado o seu uso para várias condições vulvovaginais em mulheres na pré-menopausa e na menopausa, incluindo líquen escleroso e vestibulodínia, mas os dados sobre sua eficácia ainda são limitados (BELL et al. 2018; WHITTON; BABAER, 2024).

Alguns estudos reportaram melhorias em múltiplos domínios da função sexual com o uso de testosterona vaginal por até 12 semanas. O estudo conduzido por Fernandes et al. (2014), avaliou a função sexual feminina após o uso de estrogênio tópico, testosterona ou ácido poliacrílico como lubrificantes vaginais com gel KY como lubrificante placebo. Os autores observaram que após 12 semanas de tratamento, o ácido poliacrílico e a testosterona tópica vaginal demonstraram melhorias significativas no desejo sexual, lubrificação, satisfação, redução da dor durante a relação sexual e pontuação total em comparação com o lubrificante sozinho.

Davis e colaboradores (2019), investigaram os efeitos da testosterona intravaginal na satisfação sexual, sintomas vaginais e incontinência urinária (IU) associados ao uso de inibidores da aromatase em um grupo de 44 mulheres na pós-menopausa. Foi observado que o creme de testosterona intravaginal em comparação com o placebo, proporcionou melhorias significativas em preocupações sexuais, responsividade sexual, secura vaginal e dispareunia. Os níveis séricos de esteroides sexuais não mudaram. Poucas mulheres apresentaram sintomas de incontinência urinária, sem efeito do tratamento. Assim, foi concluído que testosterona intravaginal melhorou significativamente a satisfação sexual e reduziu a dispareunia em mulheres na pós-menopausa em terapia.

Outro estudo de revisão sistemática, conduzido por Bell e colaboradores (2018) avaliaram dados de ensaios clínicos disponíveis que apoiavam a eficácia e a segurança da testosterona intravaginal para o tratamento de atrofia vulvovaginal em mulheres. Os autores relataram que embora a terapia intravaginal pareça ser uma

alternativa promissora de tratamento para a atrofia vulvovaginal, os dados de ensaios clínicos disponíveis ainda são insuficientes para dar suporte a essa abordagem na prática clínica. Futuros ensaios clínicos duplo-cegos, controlados por placebo, de terapia intravaginal de testosterona precisam incluir medidas de resultados clínicos objetivos e medição de esteroides sexuais séricos além de avaliar desfechos específicos para estabelecer eficácia e segurança.

De forma geral, as evidências disponíveis sobre o uso de creme vaginal de testosterona são limitadas por tamanhos de amostra pequenos e falta de dados. Os dados disponíveis justificam estudos adicionais para investigar a dosagem apropriada, entrega, eficácia e segurança de curto e longo prazo da testosterona vaginal para mulheres na pós-menopausa sintomáticas.

3.5 Segurança da terapia com testosterona em mulheres

Dados de segurança para o uso de terapia com testosterona em doses que se aproximam das concentrações fisiológicas para mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa são amplamente tranquilizadores, certamente para uso em curto prazo.

Islam e colaboradores (2019), publicaram uma revisão sistemática abrangente e meta-análise avaliando a segurança e eficácia da testosterona para mulheres em e isso precedeu a Declaração de Posição de Consenso Global endossada internacionalmente sobre o Uso da Terapia com Testosterona para Mulheres publicada no mesmo ano (DAVIS, 2019). Juntos, esses dois estudos essenciais resumem evidências de alta qualidade disponíveis e fornecem recomendações claras com base nos dados e na opinião de especialistas para o uso seguro de testosterona em mulheres.

Alguns aspectos de segurança devem ser considerados para a prescrição de testosterona em mulheres (ISLAM et al. 2019; DAVIS et al. 2019):

- **Efeitos colaterais androgênicos:** Mulheres na pré-menopausa tratadas com doses que se aproximam das concentrações fisiológicas de testosterona podem relatar acne ou crescimento de pelos no corpo. Não foi relatada nenhuma evidência de que a testosterona resultou em alopecia, clitoromegalia e alteração da voz. Ademais, não foram reportadas desistências no tratamento devido a efeitos androgênicos;

- **Efeitos cardiometabólicos:** A testosterona transdérmica não apresentou efeitos adversos nos perfis lipídicos em curto prazo, até 2 anos, em doses que se aproximam das concentrações fisiológicas de testosterona para mulheres na pré-menopausa e nenhuma alteração em qualquer outro efeito metabólico. No geral, não foi observado alterações significativas no perfil de colesterol no tratamento com undecanoato de testosterona oral;
- **Efeitos mamários:** A terapia com testosterona não aumenta a densidade mamográfica da mama e não afeta o risco de câncer de mama. Os implantes de testosterona não devem ser usados para prevenir câncer de mama;
- **Efeitos endometriais:** Não foram encontradas evidências de que a testosterona aumente o risco de hiperplasia endometrial ou malignidade;
- **Efeitos adversos graves em geral:** Em doses que se aproximam das concentrações fisiológicas para mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, a testosterona não está associada a eventos adversos graves.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo teve como objetivo fornecer uma visão geral concisa do estado atual do conhecimento sobre a utilização da terapia com testosterona em mulheres na menopausa. No geral, a terapia com testosterona tem sido amplamente utilizada por décadas em mulheres, em grande parte sem a aprovação adequada do órgão regulador e com pouca disponibilidade de preparações regulamentadas. A suspeita sobre sua eficácia e segurança provavelmente está sendo agravada por esses fatores, apesar dos claros benefícios demonstrados no tratamento de vários sintomas e distúrbios associados à menopausa.

A prescrição de terapia hormonal em mulheres, em qualquer estágio da vida, requer tomada de decisão compartilhada, e iniciar a terapia androgênica deve empregar o mesmo princípio. A testosterona apresentou efeitos positivos no tratamento de mulheres com transtorno do desejo sexual hipotivo e outros sintomas decorrentes da menopausa. Entretanto, atualmente não há formulações de testosterona aprovadas para mulheres por agências reguladoras nos Estados Unidos, Brasil e na maioria dos países. Finalmente, formulações de testosterona aprovadas para homens não são recomendadas para uso por mulheres e se elas receberem o tratamento, será "*off-label*". Portanto, ao considerar a terapia com testosterona, todos os riscos e benefícios devem ser discutidos exaustivamente com o paciente antes da prescrição.

Ficou evidente a carência de estudos de alta qualidade, como ensaios clínicos randomizados e controlados, realizados com uma significativa quantidade de participantes do sexo feminino, a fim de avaliar a eficácia e a segurança de longo prazo no uso das diversas formulações de testosterona disponíveis no tratamento de sintomas sexuais femininos ou sintomas relacionados a menopausa. Entretanto, esse estudo demonstrou que o uso de testosterona transdérmica pode ser eficaz e seguro para o tratamento de transtorno do desejo sexual hipotivo em mulheres na pós-menopausa, quando as doses usadas se aproximam dos níveis fisiológicos de testosterona em mulheres na pré-menopausa. Assim, mais estudos clínicos são necessários para aprofundar o conhecimento dos efeitos da terapia de testosterona no desempenho cognitivo, na saúde musculoesquelética e cardiovascular, bem como a segurança no uso a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- ABDO, C. H. N. Is testosterone involved in low female sexual desire? **Archives of Endocrinology And Metabolism**, v. 63, n. 3, p. 187-189, 2019.
- ACHILLI, C.; PUNDIR, J.; RAMANATHAN, P.; SABATINI, L. et al. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 2, p. 475-482, 2017.
- BELL, R. J.; RIZVI, F.; ISLAM, R. M et al. A systematic review of intravaginal testosterone for the treatment of vulvovaginal atrophy. **Menopause**, v. 25, n. 6, p. 704-709, 2018.
- BIANCHI, V. E. The anti-inflammatory effects of testosterone. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 1, p. 91-107, 2019.
- BRITTON, R. C; BEAMISH, N. F. The impact of testosterone therapy on cardiovascular risk among postmenopausal women. **Journal of The Endocrine Society**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2023.
- BROWN, L.; HUNTER, M. S.; CHEN, R. et al. Promoting good mental health over the menopause transition. **The Lancet**, v. 403, n. 10430, p. 969-983, 2024.
- CAMPBELL, K.; MUTHIGI, A.; GHOMESHI, A. et al. Safety aspects and rational use of testosterone undecanoate in the treatment of testosterone deficiency: clinical insights. **Drug, Healthcare and Patient Safety**, v. 15, p. 73-84, 2023.
- CLAYTON, A. H.; GOLDSTEIN, I.; KIM, N. N. et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 93, n. 4, p. 467-487, 2018.
- CRANDALL, C. J.; MEHTA, J. M.; MANSON, J. E. Management of menopausal Symptoms. **Jama**, v. 329, n. 5, p. 405, 2023.
- DAVIS, S. R.; BABER, R.; PANAY, N. et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 16, n. 9, p. 1331-1337, 2019.
- DAVIS, S. R.; JANE, F.; ROBINSON, P. J. et al. Transdermal testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women not on oestrogen therapy. **Clinical Endocrinology**, v. 81, n. 4, p. 621-628, 2014.
- DAVIS, S. R.; WAHLIN-JACOBSEN, S. Testosterone in women—the clinical significance. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 3, n. 12, p. 980-992, 2015.
- DAVIS, S. R; ROBINSON, P. J; JANE, F. et al. Intravaginal testosterone improves sexual satisfaction and vaginal symptoms associated with aromatase inhibitors. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 103, n. 11, p. 4146-4154, 2018.

DAVIS, S. R; WAHLIN-JACOBSEN, S. Testosterone in women—the clinical significance. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 3, n. 12, p. 980-992, 2015.

DONOVITZ, G. S. A personal perspective on testosterone therapy in women—What we know in 2022. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 8, p. 1194, 2022.

ELRAIYAH, T.; SONBOL, M. B.; WANG, Z. et al. The benefits and harms of systemic testosterone therapy in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 10, p. 3543-3550, 2014.

FAROOQI, V.; BERG, M. E. L. V. D.; CAMERON, L. D et al. Anabolic steroids for rehabilitation after hip fracture in older people. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 134, n. 5, p. 467-468, out. 2016.

FERNANDES, T.; COSTA-PAIVA, L. H.; PINTO-NETO, A. M. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 11, n. 5, p. 1262-1270, 1 maio 2014.

FOOLADI, E.; REUTER, S. E.; BELL, R. J. et al. Pharmacokinetics of a transdermal testosterone cream in healthy postmenopausal women. **Menopause**, v. 22, n. 1, p. 44-49, 2015.

GANESAN, K.; HABBOUSH, Y.; SULTAN, S. Transdermal testosterone in female hypoactive sexual desire disorder: a rapid qualitative systematic review using grading of recommendations assessment, development and evaluation. **Cureus**, p. 1-11, 2018.

GERA, R.; TAYEH, S.; CHEHADE, H. E. et al. Does transdermal testosterone Increase the risk of developing breast cancer? a systematic review. **Anticancer Research**, v. 38, n. 12, p. 6615-6620, 2018.

GLASER, R. L.; YORK, A. E.; DIMITRAKAKIS, C. Efficacy of subcutaneous testosterone on menopausal symptoms in breast cancer survivors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 26, p. 109-109, 2014.

GOLDMAN, A. L; BHASIN, S.; WU, F. C. W et al. A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. **Endocrine Reviews**, v. 38, n. 4, p. 302-324, 2017.

HARDY, C. et al. Tackling the taboo: talking menopause-related problems at work. **International Journal of Workplace Health Management**, v. 12, n. 1, p. 28-38, 2019.
HEIDARI, M.; GHODUSI, M.; REZAEI, P.; ABYANEH, S. K. et al. Sexual function and factors affecting menopause: a systematic review. **Journal of Menopausal Medicine**, v. 25, n. 1, p. 15, 2019.

HORITA, A. B. I. et al. Benefícios da testosterona na mulher pós-menopausa com disfunção sexual: uma revisão literária. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 17, n. 48, 2020, p.331-341.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da população 2024. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?edicao=41053>>. Acesso em 15 de outubro de 2024.

ISLAM, R. M.; BELL, R. J.; GREEN, S.; et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 7, p. 754-766, 2019.

ISLAM, R. M; BELL, R. J; HANDELSMAN, D. J et al. Associations between blood sex steroid concentrations and risk of major adverse cardiovascular events in healthy older women in Australia: a prospective cohort substudy of the aspreet trial. **The Lancet Healthy Longevity**, v. 3, n. 2, p. 1-20, 2022.

JOHANSEN, N.; HIRSCHBERG, A. L.; MOEN, M. H. The role of testosterone in menopausal hormone treatment. What is the evidence? **Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica**, v. 99, n. 8, p. 966-969, 2020.

KALINCHENKO, S.; TYUZIKOV, I.; MSKHALAYA, G.; TISHOVA, Y.; Terapia com testosterona: androgênios orais. In: HOHL, Alexandre (org.). **Testosterona. Dos Aspectos Básicos aos Clínicos**, Rio de Janeiro, Di Livros, 1. ed., p. 207-228, 2019.

KHOUDARY, S. R. El; GREENDALE, G. I; CRAWFORD, S. L. et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the study of women's health across the nation (swan). **Menopause**, v. 26, n. 10, p. 1213-1227, 2019.

LAHOZ, Franklin Espitia de. Benefícios y riesgos de los implantes de testosterona en mujeres: revisión sistemática de la literatura. **Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo**, v. 11, n. 2, p. 164-185, 14 jun. 2024.

MARTÍNEZ-GARCÍA, A.; DAVIS, S. R. Testosterone use in postmenopausal women. **Climacteric**, v. 24, n. 1, p. 46-50, 2021.

MEHTA, J. M.; MANSON, J. E. The menopausal transition period and cardiovascular risk. **Nature Reviews Cardiology**, v. 21, n. 3, p. 203-211, 2023.

MILLER, J. A.; NGUYEN, T. T.; LOEB, C.; KHERA M.; YAFI, F. A. Oral testosterone therapy: past, present, and future. **Sexual Medicine Reviews**, Oxford, v. 11, p. 124-138, 2023.

MOLVAREC, A.; CZEGLE, I. Menopause and its management: a review. **Developments In Health Sciences**, v. 4, n. 2, p. 38-41, 2022.

NÁCUL, A. P.; REZENDE, G. P.; GOMES, D. A. Y. et al. Use of androgens at different stages of life: climacterium. **Gynecology And Obstetrics**, v. 44, n. 01, p. 083-088, jan. 2022.

PARDINI, D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 2, p. 172-181, mar. 2014.

PARISH, S. J.; HAHN, S. R. Hypoactive sexual desire disorder: a review of epidemiology, biopsychology, diagnosis, and treatment. **Sexual Medicine Reviews**, v. 4, n. 2, p. 103-120, abr. 2016.

PETTIGREW, J. A.; NOVICK, A. M. Hypoactive sexual desire disorder in women: physiology, assessment, diagnosis, and treatment. **Journal of Midwifery & Women'S Health**, v. 66, n. 6, p. 740-748, 2021.

POMPEI, L. M.; BONASSI-MACHADO, R.; STEINER, M. L.; POMPEI, I. M.; MELO, N. R. de; NAPPI, R. E.; FERNANDES, C. E. Profile of Brazilian climacteric women: results from the brazilian menopause study. **Climacteric**, v. 25, n. 5, p. 523-529, 2022.

RAYNAUD, J. P.; COLLE, M.; PUJOS-GAUTRAUD, M.; LEMAIRE, A.; AUZERIE, J.; GARDETTE, J. Comparison of oral versus transdermal testosterone supplementation in hypogonadal men. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, Germany, v. 2, n. 3, p. 301-309, 2010.

RANDOLPH, J. F. Jr.; ZHENG, H.; AVIS, N. E.; GREENDALE, G. A.; HARLOW, S. D. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, p. 258-266, 2014.

REIS, S. L. B.; ABDO, C. H. N. Benefits and risks of testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in women: a critical review of studies published in the decades preceding and succeeding the advent of phosphodiesterase type 5 inhibitors. **Clinics**, v. 69, n. 4, p. 294-303, 2014.

RENKE, Guilherme; TOSTES, Francisco. Cardiovascular Safety and Benefits of Testosterone Implant Therapy in Postmenopausal Women: where are we?. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 4, p. 619, 20 abr. 2023.

SANTORO, N.; ROECA, C.; A PETERS, B.; et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, n. 1, p. 1-15, 2020.

SANTOS, R. L.; SILVA, F. B.; RIBEIRO, R. F.; STEFANON, I. Sex hormones in the cardiovascular system. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 18, n. 2, p. 89-103, 2014.

SKIBA, M.; BELL, R. J; ISLAM, R. M; H. et al. Androgens during the reproductive years: what is normal for women?. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 11, p. 5382-5392, 2019.

SULTANA, F.; DAVIS, S. R.; BELL, R. J. et al. Association between testosterone and cognitive performance in postmenopausal women: a systematic review of observational studies. **Climacteric**, v. 26, n. 1, p. 5-14, 2022.

TALAULIKAR, V. Menopause transition: physiology and symptoms. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 81, p. 3-7, 2022.

TUNGMUNSAKULCHAI, R.; CHAIKITTISILPA, S.; SNABBOON, T. et al. Effectiveness of a low dose testosterone undecanoate to improve sexual function in postmenopausal women. **BMC Women's Health**, v. 15, p. 113, 2015.

TUNGMUNSAKULCHAI, Reuthairat; CHAIKITTISILPA, Sukanya; SNABBOON, Thiti; PANYAKHAMLERD, Krasean; JAISAMRARN, Unnop; TAECHAKRAICHANA, Nimit. Effectiveness of a low dose testosterone undecanoate to improve sexual function in postmenopausal women. **Bmc Women'S Health**, v. 15, n. 1, p. 1-6, dez. 2015.

ULOKO, M.; RAHMAN, F.; PURI, L. I. et al. The clinical management of testosterone replacement therapy in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a review. **International Journal of Impotence Research**, v. 34, n. 7, p. 635-641, 2022.

WHITTON, K.; BABER, R. Androgen-based therapies in women. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 38, n. 1, p. 101783, 2024.

WIERMAN, M. E.; ARLT, W.; BASSON, R. et al. Androgen therapy in women: a reappraisal. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 10, p. 3489-3510, 2014.