

Androgênios na pós Menopausa

Rodolfo Strufaldi

Luciano de Melo Pompei

Os androgênios declinam lenta e progressivamente ao longo do período reprodutivo feminino, e esse decréscimo é maior no período pós-menopausa. A existência de uma síndrome da insuficiência androgênica na mulher (SIA) tem despertado inúmeras discussões e controvérsias. O estado de deficiência androgênica se manifesta insidiosamente por diminuição da função sexual, do bem-estar e de energia, por fadiga, emagrecimento, instabilidade vasomotora, alterações na composição corporal e perda de massa óssea. O diagnóstico da SIA é essencialmente clínico, não havendo evidências atuais da utilidade de realização de exames laboratoriais para sua comprovação.

Uma força-tarefa formada por Endocrine Society, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), American Society for Reproductive Medicine (ASRM), European Society of Endocrinology (ESE) e International Menopause Society (IMS) publicou recomendação em 2014 segundo a qual não há uma síndrome bem definida de deficiência androgênica e a inexistência de informação sobre correlação direta entre os níveis plasmáticos androgênicos e os sinais e sintomas, o que reforça cada vez mais a não necessidade de dosagens plasmáticas de androgênios.¹

Os androgênios exercem uma função essencial sobre a sexualidade feminina, influenciando o desejo, o humor, a energia e o bem-estar.² Além dos efeitos genitais e sobre a sexualidade, os mesmos atuam também no Sistema Nervoso Central (SNC), no córtex e em estruturas hipotalâmicas e límbicas, influenciando a liberação de neurotransmissores e modulando importantes funções relacionadas com a sensibilidade, a percepção e o prazer.³

Concentrações plasmáticas de testosterona (T) total em mulheres sofrem queda significativa com a idade, de maneira que os níveis observados aos 40 anos de idade, representam a metade daqueles vistos aos 20 anos.⁴

Os principais sintomas de insuficiência androgênica em mulheres são, diminuição da sensação de bem-estar, humor disfórico, fadiga persistente de causa desconhecida, redução da libido, da receptividade sexual e do prazer, sintomas vasomotores e diminuição da lubrificação vaginal na menopausa.⁵

A Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC), em seu Consenso mais recente em 2014, também reserva a terapêutica androgênica para a ocorrência de

queixas sexuais, sem mencionar a necessidade da presença de uma SIA.⁶

➤ Efeitos androgênicos sobre a densidade mineral óssea

Na pós-menopausa, os baixos níveis de androgênios séricos se associam à redução de massa óssea e ao risco aumentado de fraturas.⁷ Este ganho de massa óssea observado à exposição androgênica se faz tanto em função do estímulo à diferenciação osteoblástica, síntese da matriz proteica e da mineralização, assim como pela supressão da interleucina-6, promovendo a inibição da gênese osteoclástica. Os andrógenos têm ação reconhecida sobre o metabolismo ósseo, com efeito sinérgico quando associado ao estrogênio, porém não há indicação regulatória para o uso de androgênio na prevenção e no tratamento da baixa DMO.

➤ Efeitos sobre a composição corporal

Os níveis reduzidos de T e de seus precursores no período pós menopausal podem contribuir de maneira significativa, para a diminuição da massa magra, a partir da redução progressiva do metabolismo basal e o gasto energético.⁸ Além disso, a diminuição de tecido magro reduz as necessidades energéticas em repouso, e isso, associado à diminuição da atividade física sem uma proporcional redução na ingestão calórica, propicia o acúmulo de gordura corporal.⁹

➤ Efeitos sobre a função sexual feminina

Na atualidade, a deficiência androgênica tem sido considerada um dos componentes etiopatogênicos significativos dentre os que interferem na sexualidade feminina. No universo que representa a função sexual, não se devem desconsiderar os diferentes fatores envolvidos, a exemplo das influências socioculturais, relações interpessoais, condições biológicas e principalmente psicológicas.

É reconhecido, de longa data, o papel dos esteroides sexuais, em particular dos estrogênios e dos androgênios, na modulação da função sexual feminina. Existem receptores para os hormônios sexuais em praticamente todos os tecidos do organismo, com evidente expressão nos tecidos genitais e no cérebro, sugerindo, dessa maneira, que há influência dos hormônios sobre a sexualidade e o comportamento, tanto em nível central, com efeitos sobre a excitação e o desejo, quanto em nível periférico, na produção de muco e lubrificação genital.¹⁰

➤ Efeitos sobre a qualidade de vida

Há comprovado efeito da terapia androgênica (TA) no humor, no bem-estar geral, na energia e na diminuição dos graus de depressão. Existem evidências clínicas que apoiam o uso de andrógenos nas mulheres que apresentam alterações no bem-estar geral, na energia, no humor, fadiga e nos quadros de depressão que sejam decorrentes de insuficiência androgênica feminina.¹¹

TRATAMENTO COM ANDROGÊNIOS

Diretriz publicada pela Endocrine Society e o Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa, publicado em 2014 pela SOBRAC relatam pela ausência de uma clara definição de uma SIA, e reporta que o uso de TA nomeadamente com a T, encontra indicação frente ao diagnóstico de distúrbio do desejo sexual hipotivo.^{1,6} Entretanto há obrigatoriedade concomitante ao uso da testosterona a instituição da estrogênio terapia, assim como é premente o uso de progestagênios para proteção endometrial.¹²

A T administrada por via oral tem absorção intestinal e passa por metabolização e inativação parcial hepática antes de atingir os órgãos-alvo. A forma micronizada oral não é bem absorvida e resulta em níveis plasmáticos insuficientes para manifestar efeito terapêutico.

A via de administração parenteral de T mais estudada tem sido a transdérmica, uma vez que a pele permite rápida absorção desse hormônio. A administração por adesivos nas doses diárias de 150µg a 300µg ou em gel transdérmico tem demonstrado bons resultados sobre a sexualidade feminina na pós-menopausa.¹³

SEGURANÇA:

Sempre que se pensa em indicar a TA, depara-se com a inexistência ou a paucidade em praticamente todo mundo de preparações ou opções destinadas ao uso feminino. Obviamente, essa dificuldade espelha as questões de segurança, ainda não muito claras, em particular, para uso por longo prazo, fazendo com que os órgãos regulatórios tenham dificuldade para aprovar as distintas modalidades de TA.

O objetivo principal da TA é prover uma quantidade de hormônios que propicie concentrações plasmáticas normais ou próximas ao limite superior da normalidade, sendo, assim, improvável o aparecimento de efeitos colaterais. Entre as manifestações hiperandrogênicas, aparecem o crescimento piloso, o hirsutismo, a acne, a calvície temporal, a hipertrofia do clitóris e o timbre da voz mais grave. As manifestações desfavoráveis sobre o perfil lipídico e lipoproteico estão restritas à via oral, praticamente não ocorrendo com a via parenteral de administração de T.

CONCLUSÃO:

A indicação primária para o uso de testosterona na pós-menopausa é para o tratamento das queixas sexuais (desejo e excitação), excluídas outras causas.

Os efeitos adversos da administração de androgênios são reversíveis na sua quase totalidade, com a suspensão do tratamento. No entanto, é aconselhável que, aproximadamente 2 meses após o início da TA, se realizem dosagens sanguíneas de hemoglobina, de enzimas hepáticas e dos níveis séricos dos lipídios.

Vale ressaltar que, não existem dados de segurança sobre o uso da TA a longo prazo. As mesmas considerações e contraindicações para a terapia estrogênica (TE) são válidas e aplicáveis para a TA.

Referências bibliográficas

1. Wierman ME, Arlt W, Basson R et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3489-510.
2. Davis SR, Burger H. Androgen and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2759-63.
3. Cloke B, Christian M. The role of androgens and the androgen receptor in cycling endometrium. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jul 25;358(2):166-75.
4. Zumoff B, Strain GW, Miller LK et al. Twenty-four hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1429-30.
5. NAMS. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: Position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2005;12(5):496-511.
6. Kulak Jr J. Quando indicar, como realizar e qual a duração da terapêutica androgênica para mulheres na pós-menopausa. In: Wender MCO, Pompei LM,

Fernandes CE (eds.). Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa. São Paulo: Leitura Médica; 2014. pp. 111-4.

7. Raisz LG, Wiita B, Artis A et al. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:37-43.
8. Leão LMC, Duarte MP, Silva DM et al. Influence of methyltestosterone postmenopausal therapy on plasma lipids, inflammatory factors, glucose metabolism and visceral fat: A randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(1):131-9.
9. Keller JL, Casson PR, Toth MJ. Relationship of androgens to body composition, energy and substrate metabolism and aerobic capacity in healthy, young women. *Steroids.* 2011;76(12):1247-51.
10. Fernandes CE, Rennó J Jr., Nahas EAP, Melo NR. Síndrome de insuficiência androgênica – critérios diagnósticos e terapêuticos. *Rev Psiq Clin.* 2006;33(3):152-61.
11. El-Hage G, Eden JA, Manga RZ. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the effect of testosterone cream on the sexual motivation of menopausal hysterectomized women with hypo-active sexual desire disorder. *Climacteric.* 2007;10(4):335-43.
12. Kulay Jr J, Anjos JGG, Donne RDD. Terapia de reposição androgênica na pós-menopausa. In: Fernandes CE, Pompei LM (eds.). Barueri (SP): Manole; 2016. pp. 883-90.
13. Braunstein GD, Sundwall DA, 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, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1582-9.