

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Uso de androgênios nas diferentes fases da vida: climatério

Número 1 – Janeiro 2022

A Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave

- A disfunção sexual feminina (DSF) inclui transtornos do desejo sexual hipoativo (TDSH) e excitação sexual, transtornos do orgasmo e transtorno de dor genitopélvica e desordens na penetração vaginal.
- A DSF acomete em torno de 45% das mulheres, sendo a maioria delas pós-menopáusicas.
- A síndrome geniturinária da menopausa (SGM) inclui sinais e sintomas relacionados à atrofia do trato genital e predispõe a infecções vaginais e/ou urinárias, além de interferir no desempenho sexual da mulher.
- Existe um declínio da função cognitiva na pós-menopausa, e estrogênios e androgênios parecem influenciar de forma independente a atividade cognitiva.
- A caracterização de deficiência androgênica após a menopausa, bem como a prescrição de terapia androgênica, é um tema ainda controverso.

Recomendações

- Não se recomenda estabelecer o diagnóstico de insuficiência androgênica baseado em concentrações baixas de androgênios séricos.
- Os androgênios são indicados para o tratamento da DSF, porém, até o presente momento, não há nenhuma terapia androgênica específica aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA), sendo os dados insuficientes para assegurar eficácia e segurança a longo prazo.
- As pacientes devem ser orientadas quanto à escassez de estudos de segurança a longo prazo. A curto prazo, os eventos adversos mais relatados são aumento de crescimento de pelos no local da aplicação e acne.
- Doses fisiológicas de testosterona transdérmica, associadas ou não a estrogênios, são efetivas para o tratamento de TDSH em mulheres após a menopausa, porém não há formulações disponíveis em nosso país, até o momento.
- Testosterona em gel, formulada em farmácias magistrais, pode ser considerada uma opção terapêutica para o TDSH, em mulheres na pós-menopausa, por ser a única forma de tratamento medicamentoso com testosterona natural disponível até o presente momento.
- Recomenda-se dosar testosterona antes de iniciar o tratamento e após três a seis semanas de uso, para evitar níveis suprafisiológicos, além de monitorar o aparecimento de potenciais efeitos de excesso de androgênios.
- Se não houver melhora satisfatória do TDSH em até seis meses de uso da testosterona, o tratamento deve ser suspenso. Não há dados sobre a segurança do tratamento após dois anos de uso.
- A DHEA via vaginal foi aprovada recentemente pelo FDA [prasterone (Intrarosa)] para o tratamento da síndrome geniturinária da menopausa, embora não esteja disponível no Brasil, até o presente momento. Tem mostrado efetividade no tratamento da dispareunia por atrofia da mucosa vaginal.
- Não há evidência para recomendação do uso de androgênios para retardar o declínio cognitivo.
- Em vista da escassez de estudos mais consistentes, não se recomenda o tratamento com androgênios para melhorar a massa óssea na pós-menopausa.

Contexto clínico

A DSF engloba o transtorno do desejo sexual hipoativo (TDSH), definido como ausência ou falta recorrente de fantasias e do desejo de ter relações sexuais, associada a

acentuado sofrimento ou dificuldades interpessoais, não explicado por outro transtorno mental ou físico, condição médica ou assexualidade, e o transtorno da excitação sexual feminina, atualmente considerados uma única ca-

tegoria, de acordo com o DSM-5 (5ª edição do Manual de Doenças e Estatísticas da *American Psychiatric Association*).⁽¹⁾ Dispareunia e vaginismo, englobados, atualmente, na categoria dor genitopélvica e distúrbios da penetração vaginal, também são condições que fazem parte da DSF.⁽¹⁾ Considerando que a maioria dos estudos que avaliam o uso da testosterona na DSF tem sido conduzida em mulheres com TDSH, as novas categorias diagnósticas não têm sido validadas em estudos clínicos, assim como não são uniformemente aceitas por *experts* da área.⁽¹⁾ Dessa forma, as evidências de que a função sexual (FS) feminina está associada à ação androgênica se baseiam, sobretudo, em estudos que observaram melhora do TDSH em mulheres na pós-menopausa tratadas com testosterona.⁽²⁻⁵⁾

Quais as evidências para as diferentes formas de terapia androgênica no tratamento da DSF?

Há consenso de que a DSF seja multifatorial com influência de inúmeras condições clínicas, cirúrgicas, inter-relacionais e psicossociais, entre elas as alterações hormonais decorrentes da insuficiência ovariana no período do climatério.^(6,7) O declínio da produção androgênica coincide com a redução das fantasias e motivação sexuais, em mulheres na pós-menopausa, sugerindo uma correlação com comportamento sexual disfuncional.⁽⁷⁾ Apesar de o uso da testosterona no tratamento do desejo sexual hipotivo ter respaldo da *Endocrine Society*⁽⁶⁾ e do *American College of Obstetricians and Gynecologists*,⁽⁸⁾ até o presente momento não há nenhuma terapia androgênica específica para o tratamento da DSF aprovada pelo FDA.

Testosterona transdérmica – Adesivos

A testosterona transdérmica tem sido a mais estudada. Evidências com elevado grau de recomendação mostraram que o uso de 150 a 300 mcg de testosterona transdérmica, para tratamento do TDSH, em mulheres com menopausa natural ou cirúrgica, associada ou não a estrogênio terapia, melhora o desejo sexual, a satisfação sexual e a frequência de relações e orgasmos.^(2-5,9,10) Entretanto, as evidências quanto à segurança e à eficácia a longo prazo são limitadas. Na maioria dos estudos, o tempo de uso não foi superior a seis meses. O adesivo, a forma transdérmica mais estudada na literatura, não está disponível no nosso país. Ainda, o FDA reprovou a continuidade do uso de adesivos de testosterona por falta de evidências de segurança a longo prazo.

Testosterona transdérmica – Gel ou cremes

Não há preparações de testosterona em gel, em doses adequadas para a mulher climatérica, para tratamento da DSF aprovadas pelo FDA ou agências regulatórias de outros países, exceto a Austrália, que dispõe da testosterona a 1% em creme, em doses que mantêm níveis plasmáticos de testosterona nos limites fisiológicos da pré-menopausa (*Androfeme*® 1, 0,5 g/dia), sendo raros os efeitos de excesso de androgênios. A testosterona em gel a 1% (*Libigel*), testada nos EUA, não

mostrou melhora da DSF durante a fase 3 de um grande ensaio clínico e foi descontinuada pelo FDA.⁽¹⁾ A testosterona aprovada para o tratamento do hipogonadismo masculino, incluindo injeções, implantes subcutâneos e gel, é fortemente reprovada para uso em mulheres climatéricas. Como os níveis de testosterona na mulher representam, aproximadamente, 10% dos níveis masculinos, há risco significativo de doses supra-fisiológicas de testosterona, com efeitos adversos, alguns irreversíveis.⁽⁶⁾ Como alternativa, tem sido utilizada a testosterona a 1%, preparada em farmácias de manipulação, em creme ou gel de alta absorção, para uso transdérmico com efeito sistêmico. A dose recomendada é de 0,5 g de gel ou creme por dia, o equivalente a 5 mg por dia de testosterona. Deve ser aplicada na face interna da coxa, nádegas ou no baixo ventre, e não nos braços ou tronco, evitando o sistema linfático na região das mamas. Recomenda-se a lavagem das mãos após a aplicação para prevenir a transferência do produto para outras pessoas. Não há aprovação pelo FDA ou pelos órgãos regulatórios do Brasil, dificultando a avaliação e a comprovação das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas das drogas manipuladas. Dessa forma, é possível haver variabilidade nos níveis plasmáticos da substância ativa entre os lotes do produto.⁽¹¹⁾ Além disso, outras variáveis podem interferir na absorção das preparações manipuladas, que não são seguramente padronizadas, como a utilização de vários veículos de liberação da substância ativa (cremes, gel, meio alcoólico), o local do corpo e a área de superfície corporal para a medicação ser aplicada.⁽¹¹⁾ Assim, a eficácia e os efeitos adversos das preparações manipuladas não podem ser completamente antecipadas. Outro aspecto relevante é que a produção e o consumo dos hormônios manipulados não são submetidos a sistemática farmacovigilância e notificação de efeitos adversos, criando a equivocada interpretação de que os hormônios manipulados são mais seguros. Apesar das restrições quanto à segurança, a testosterona manipulada em gel ou creme pode ser considerada para o tratamento do TDSH, pois é a única forma disponível da testosterona natural para uso transdérmico.

Algumas recomendações são sugeridas para prescrição e acompanhamento do tratamento com testosterona manipulada:^(1,6,12)

- Indicação para mulheres na pós-menopausa com diagnóstico preciso de TDSH, sem contraindicações ao uso de terapia hormonal, associada ou não à terapia estroprogestativa.
- Prescrever testosterona a 1%, formulada em gel de alta absorção (por exemplo, *Pentruvan*), para uso transdérmico, na dose de 0,5 g de gel por dia, por três a seis meses. Como sugestão para prescrição, recomenda-se prescrever testosterona 5 mg por mL em frasco dosador contendo 30 mL, com liberação de 1 mL por dia. Essa dose pode ser individualizada com variação entre 1 e 5 mg. Se houver melhora, reforçar à paciente que não há evidências de eficácia e segurança no uso por tempo maior que 24 meses.
- Dosar testosterona antes de iniciar, após três a seis semanas de uso e enquanto durar o tratamento, para

evitar níveis plasmáticos suprafsiológicos, e monitorar o aparecimento de sinais clínicos de hiperandrogenismo, porque a resposta clínica nem sempre se correlaciona com os níveis plasmáticos de testosterona.^(1,12)

- Na presença de resultado terapêutico satisfatório, manter a avaliação clínica e laboratorial, descritas acima, a cada três a seis meses.
- Suspender o tratamento quando não for observada melhora da DSF após seis meses de uso.

Testosterona em implantes subdérmicos

A testosterona em implantes subdérmicos deve ser evitada por causa do potencial de efeitos adversos pela prolongada exposição às doses elevadas de testosterona, sobretudo nos implantes biodegradáveis que não podem ser retirados do local de aplicação.⁽¹³⁾ Não são disponíveis no Brasil, a não ser em laboratórios de manipulação, não aprovados pelas agências regulatórias.⁽¹⁴⁾

Testosterona oral

A testosterona via oral (por exemplo, metiltestosterona) não é recomendada, por causa da elevada potência biológica, potencial risco de efeitos adversos e hepatotoxicidade.^(1,8)

Testosterona intramuscular

A testosterona de administração intramuscular não é recomendada, por causa dos níveis plasmáticos frequentemente suprafsiológicos e efeitos colaterais importantes, alguns irreversíveis.⁽⁸⁾

Testosterona vaginal

O uso da testosterona via vaginal, avaliado em estudos com pequena casuística e poucas semanas de acompanhamento, não tem, ainda, eficácia e segurança comprovadas.⁽⁸⁾ Ensaios clínicos de fase 2 têm avaliado novas apresentações de testosterona isolada ou associada a outras drogas, como a testosterona oral associada a bupiriona ou ao sildenafil e a testosterona de aplicação nasal, mas com poucos resultados promissores.⁽¹⁾

DHEA

O uso sistêmico da DHEA para tratamento do desejo sexual hipoativo na mulher na pós-menopausa não tem eficácia comprovada.⁽¹⁵⁾ Além disso, as sociedades de endocrinologia não recomendam o uso, pela falta de evidências em relação à segurança a longo prazo.⁽¹⁶⁾ A reposição com DHEA é recomendada para mulheres com insuficiência adrenal com DSF e baixos níveis plasmáticos de DHEA, com doses iniciais entre 25 e 50 mg por dia por um período de três a seis meses e ajustes da dose de acordo com os níveis circulantes de DHEA e sintomas clínicos. Na ausência de resultado terapêutico satisfatório ou presença de efeitos adversos, a terapia deve ser suspensa.⁽⁶⁾ A DHEA (25 a 50 mg por dia) é comercializada nos EUA como suplemento dietético, embora altas doses possam induzir a efeitos androgênicos como hirsutismo e acne. Como os suplementos habitualmente recebem uma vigilância regulatória mínima, as apresentações disponíveis podem variar na qualidade, pureza e concentrações.⁽¹⁷⁾

Quais os efeitos colaterais associados ao uso de testosterona transdérmica em dose considerada fisiológica?

Os principais efeitos adversos associados ao uso da testosterona transdérmica na pós-menopausa, em doses fisiológicas, são acne e hirsutismo leves e, raramente, alopecia, engrossamento da voz ou clitoromegalia.⁽¹²⁾ Em doses fisiológicas, não tem se associado a significativos efeitos no perfil lipídico e nos níveis de pressão arterial, glicemia e hemoglobina glicada. Tendência ao aumento do risco de trombose venosa profunda tem sido observada, embora o efeito da estrogênio-terapia, habitualmente associada nos esquemas de terapia hormonal, não possa ser excluído. Não há dados suficientes para avaliar os efeitos da terapia com testosterona no risco de doenças coronarianas.⁽¹⁸⁾ Anormalidades endometriais não foram encontradas após 12 meses de uso de adesivos de testosterona transdérmica. Nas pacientes que sangraram durante o tratamento, o histopatológico revelou endométrio atrófico.⁽⁹⁾ O adesivo de testosterona transdérmica, em doses fisiológicas, por um tempo não superior a seis meses, não se associou ao aumento da densidade mamária mamográfica ou risco de câncer de mama. Dados atuais são insuficientes para assegurar a ausência de risco a longo prazo. Não se recomenda o uso da testosterona em mulheres com câncer de mama com receptores hormonais presentes.⁽¹⁸⁾

Há indicação para o uso de androgênios na SGM?

A reposição estrogênica se constituiu no principal meio de tratamento, sendo considerado o padrão-ouro para tratar a SGM.^(19,20) Receptores estrogênicos e androgênicos e proteínas dependentes de androgênios estão distribuídos no trato genitourinário feminino e exercem efeito trófico.⁽²⁰⁾ A redução progressiva da produção androgênica constitui um fator adicional ao aparecimento dos sinais e sintomas da SGM.^(15,16,20)

O uso da testosterona intravaginal, na dose de 300 mcg de testosterona, diariamente, durante quatro semanas, mostrou-se eficaz na restauração do epitélio vaginal, na redução dos sintomas de atrofia vaginal e da dispareunia e na melhora da libido, sem elevação dos níveis séricos, nem sinais clínicos de hiperandrogenismo.^(21,22) Entretanto, até o presente momento, não há segurança e eficácia comprovadas para a recomendação de testosterona intravaginal na SGM da pós-menopausa. A DHEA (6,5 mg) na forma de óvulos vaginais foi aprovada recentemente pelo FDA [prasterona (Intrarosa®)] para o tratamento da SGM, embora ainda não esteja disponível no Brasil.⁽¹⁾ Apesar de um mecanismo de conversão, pelas células vaginais, da DHEA em estrogênio e testosterona,⁽¹⁷⁾ os níveis plasmáticos de estradiol, DHEA, testosterona ou androstenediona possivelmente não se alteram após a administração vaginal de DHEA, não sendo necessária a monitorização laboratorial.⁽²³⁾ Os efeitos da DHEA via vaginal não têm sido estudados em mulheres com história de câncer de mama, nem em outras neoplasias estrógeno-dependentes. Não está indicada para tratamento de TDSH nem de outros domínios das disfunções sexuais.⁽²⁴⁾ Concluindo, os andro-

gênios parecem contribuir, independentemente, para a manutenção da estrutura e função do tecido genitourinário. Os efeitos dos androgênios na proliferação celular, *turnover* de colágeno, aumento da perfusão e síntese de neurotransmissores podem complementar a ação estrogênica.⁽¹⁶⁾

A androgenioterapia tem indicação para melhora da função cognitiva?

Mulheres na pós-menopausa em uso de testosterona injetável e estrogênio mostraram melhora na memória verbal, sugerindo que efeitos independentes do estrogênio e da testosterona seriam neuroprotetores.⁽²⁵⁾ Além de ação neuroprotetora, também se demonstrou ação endotelial positiva da testosterona, promovendo vasodilatação arterial.⁽²⁶⁾ Entretanto, em outro ensaio clínico com utilização de undecanoato de testosterona via oral, obteve-se resposta negativa para a memória verbal imediata.⁽²⁷⁾ O uso de estrogênio mais metiltestosterona resultou em melhor desempenho de construção de memória, comparado ao uso do estrogênio isolado.⁽²⁸⁾ No entanto, os resultados divergentes entre os estudos não permitem conclusões definitivas. O sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA) também tem mostrado efeitos neuroprotetores. Mulheres entre 21 e 77 anos que apresentavam maiores níveis séricos de SDHEA exibiam melhor *performance* em funções executivas, principalmente naquelas com mais de 12 anos de educação, e altos escores em testes simples de concentração, bem como nos testes de memória.⁽²⁹⁾ No entanto, outros estudos com SDHEA não mostraram resultados positivos.⁽³⁰⁾ Assim, as avaliações da função cognitiva com a terapêutica androgênica na mulher na pós-menopausa apresentam resultados sem consistência, geralmente em pequenas amostras populacionais, por curto intervalo de tempo e com utilização de doses que se expressam em níveis plasmáticos androgênicos supra-fisiológicos. Dessa forma, não existem evidências suficientes para apoiar o emprego de androgênios com a finalidade de retardar o declínio da ação cognitiva da pós-menopausa.

Há evidências para indicar androgenioterapia nesse período da vida, considerando seus efeitos sobre o sistema musculoesquelético?

A deficiência estrogênica representa um importante fator de risco para a osteoporose. Estudos prévios mostram que os androgênios desempenham papel de realce na formação da massa óssea.⁽³¹⁾ No entanto, na pós-menopausa, não é completamente reconhecido o papel da testosterona na preservação da massa óssea. Estudo de mulheres na pós-menopausa tardia mostrou correlação entre os androgênios circulantes e a densidade mineral óssea trabecular e cortical.⁽³²⁾ Investigações sobre o efeito dos androgênios no sistema ósseo, entretanto, não são frequentes e, quando existentes, utilizam pequenas doses hormonais por pouco tempo. Poucos estudos avaliaram a influência dos androgênios sobre a frequência de fraturas na pós-menopausa. Na insuficiência ovariana prematura, a inclusão de androgênios na terapia de reposição estrogênica não mostrou aumento significativo na massa óssea, em com-

paração com a terapia estrogênica isolada.⁽³³⁾ Na menopausa cirúrgica, o uso de metiltestosterona 2,5 mg por dia associado aos estrogênios mostrou aumento significativo da massa óssea no quadril e coluna lombar.⁽³⁴⁾ Os efeitos androgênicos (T e DHEA) sobre o sistema musculoesquelético são indefinidos, porque os estudos são raros e com limitações metodológicas. Os estudos disponíveis, portanto, não são suficientes para indicar a androgenioterapia nas alterações musculoesqueléticas da pós-menopausa.

Considerações finais

O uso de androgênios em mulheres na pós-menopausa é limitado e as evidências são favoráveis ao seu uso para o tratamento do desejo hipoativo. Faltam evidências que embasem outras indicações.

Referências

1. Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen therapy in women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(1):57-64. doi: 10.1089/jwh.2018.7494
2. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, 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. doi: 10.1001/archinte.165.14.1582
3. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5226-33. doi: 10.1210/jc.2004-1747
4. Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, Davis SR, Eden J, Lodhi I, et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric*. 2010;13(2):121-31. doi: 10.3109/13697131003675922
5. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, Waldbaum A, Bouchard C, DeRogatis L, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: Results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause*. 2006;13(5):770-9. doi: 10.1097/01.gme.0000243567.32828.99
6. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3489-510. doi: 10.1210/jc.2014-2260
7. Clayton AH, Valladares Juarez EM. Female Sexual Dysfunction. *Psychiatr Clin North Am*. 2017;40(2):267-84. doi: 10.1016/j.psc.2017.01.004
8. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Female Sexual Dysfunction: ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Number 213. *Obstet Gynecol*. 2019;134(1):e1-e18. doi: 10.1097/AOG.0000000000003324
9. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med*. 2008;359(19):2005-17. doi: 10.1056/NEJMoa0707302
10. Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, Sabatini L, Hamoda H, Panay N. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;107(2):475-482.e15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.028
11. Sood R, Shuster L, Smith R, Vincent A, Jatoi A. Counseling postmenopausal women about bioidentical hormones: ten discussion points for practicing physicians. *J Am Board Fam Med*. 2011;24(2):202-10. doi: 10.3122/jabfm.2011.02.100194
12. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Perez SC, Islam RM, et al. Global Consensus Position Statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4660-6. doi: 10.1210/jc.2019-01603
13. Glaser R, Kalantaridou S, Dimitrakakis C. Testosterone implants in women: pharmacological dosing for a physiologic effect. *Maturitas*. 2013;74(2):179-84. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.11.004
14. Manica D, Nucci M. Sob a pele: implantes subcutâneos, hormônios e gênero. *Horiz Antropol*. 2017;23(47):93-129. doi: 10.1590/s0104-71832017000100004

15. Bell RJ, Rizvi F, Islam RM, Davis SR. A systematic review of intravaginal testosterone for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2018;25(6):704-9. doi: 10.1097/GME.0000000000001052
16. Traish AM, Vignozzi L, Simon JA, Goldstein I, Kim NN. Role of androgens in female genitourinary tissue structure and function: implications in the genitourinary syndrome of menopause. *Sex Med Rev*. 2018;6(4):558-71. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.03.005
17. Scheffers CS, Armstrong S, Cantineau AE, Farquhar C, Jordan V. Dehydroepiandrosterone for women in the peri- or postmenopausal phase. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD011066. doi: 10.1002/14651858.CD011066.pub2
18. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):754-66. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30189-5
19. Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical treatment considerations in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Drugs Aging*. 2019;36(10):897-908. doi: 10.1007/s40266-019-00700-w
20. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, Davis SR, Kellogg-Spadt S, Lowenstein L, et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause*. 2018;25(7):837-47. doi: 10.1097/GME.0000000000001138
21. Martel C, Labrie F, Archer DF, Ke Y, Gonthier R, Simard JN, et al. Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;159:142-53. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.016
22. Davis SR, Robinson PJ, Jane F, White S, White M, Bell RJ. Intravaginal testosterone improves sexual satisfaction and vaginal symptoms associated with aromatase inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4146-54. doi: 10.1210/jc.2018-01345
23. Portman DJ, Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Cusan L, Girard G, et al. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause*. 2015;22(12):1289-95. doi: 10.1097/GME.0000000000000470
24. Aziz A, Brännström M, Bergquist C, Silfverstolpe G. Perimenopausal androgen decline after oophorectomy does not influence sexuality or psychological well-being. *Fertil Steril*. 2005;83(4):1021-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.008
25. Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER, Barron AM. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2009;30(2):239-58. doi: 10.1016/j.yfrne.2009.04.015
26. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrath B, Davis SR. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and -independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):158-61. doi: 10.1210/jcem.86.1.7103
27. Möller MC, Bartfai AB, Rådestad AF. Effects of testosterone and estrogen replacement on memory function. *Menopause*. 2010;17(5):983-9. doi: 10.1097/gme.0b013e3181dc2e40
28. Wisniewski AB, Nguyen TT, Dobs AS. Evaluation of high-dose estrogen and high-dose estrogen plus methyltestosterone treatment on cognitive task performance in postmenopausal women. *Horm Res*. 2002;58(3):150-5. doi: 10.1159/000064491
29. Davis SR, Shah SM, McKenzie DP, Kulkarni J, Davison SL, Bell RJ. Dehydroepiandrosterone sulfate levels are associated with more favorable cognitive function in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):801-8. doi: 10.1210/jc.2007-2128
30. Grimley Evans J, Malouf R, Huppert F, van Niekerk JK. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD006221. doi: 10.1002/14651858.CD006221
31. Adami S, Zamberlan N, Castello R, Tosi F, Gatti D, Moghetti P. Effect of hyperandrogenism and menstrual cycle abnormalities on bone mass and bone turnover in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(2):169-73. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.3691182.x
32. Khosla S, Riggs BL, Robb RA, Camp JJ, Achenbach SJ, Oberg AL, et al. Relationship of volumetric bone density and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5096-103. doi: 10.1210/jc.2005-0396
33. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, Troendle JF, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3418-26. doi: 10.1210/jc.2013-4145
34. Watts NB, Notelovitz M, Timmons MC, Addison WA, Wiita B, Downey LJ. Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgen on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. *Obstet Gynecol*. 1995;85(4):529-37. doi: 10.1016/0029-7844(94)00448-M

Andrea Prestes Nácul 

Unidade de Reprodução Humana, Hospital Fêmina, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil.

Gabriela Pravatta Rezende 

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Daniela Angerame Yela Gomes 

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Técia Maranhão 

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa 

Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Fernando Marcos dos Reis 

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Gustavo Arantes Rosa Maciel 

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Lia Cruz Vaz a Costa Damásio 

Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil.

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva 

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Vinicius Medina Lopes 

Universidade de Brasília, Brasília DF, Brasil

Maria Cândida Baracat 

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Gustavo Mafaldo Soares 

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

José Maria Soares Junior 

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Cristina Laguna Benetti-Pinto 

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)

Presidente:

Cristina Laguna Benetti Pinto

Vice-Presidente:

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva

Secretário:

José Maria Soares Júnior

Membros:

Andrea Prestes Nácul

Daniela Angerame Yela

Fernando Marcos dos Reis

Gabriela Pravatta Rezende

Gustavo Arantes Rosa Maciel

Gustavo Mafaldo Soares

Laura Olinda Rezende Bregieiro Costa

Lia Cruz Vaz da Costa Damásio

Maria Cândida Pinheiro Baracat Rezende

Sebastião Freitas de Medeiros

Técia Maria de Oliveira Maranhão

Vinicius Medina Lopes