

# Considerações sobre hormônios e sexo

## Considerations on hormones and sex

Sônia Maria Rolim Rosa Lima <sup>1</sup>

### Resumo

Os esteroides sexuais, em particular os estrogênios e os androgênios, representam papel fundamental, na modulação da função sexual feminina. As mulheres após a menopausa, devido ao declínio da função ovariana, são dependentes da síntese local de estrogênios nos tecidos alvo extragonadais. Mantendo-se o quadro carêncial ocorre progressivo estreitamento da vagina, e o sintoma genital mais comum é a secura por diminuição da transudação e da quantidade de muco cervical. Esses fenômenos explicam os processos encontrados no período do climatério ou qualquer período em que ocorra a carência estrogênica, característicos da falência hormonal: vaginite atrofica, leucorréia, prurido, dor e sangramento ao coito. Com relação aos androgênios, vários estudos investigaram associações entre androgênios e função sexual em mulheres. Muitos, mas não todos, identificam uma relação entre o desejo sexual e as concentrações séricas de androgênios circulantes. A variabilidade nos resultados provavelmente reflete as limitações em aferir com precisão suas baixas concentrações, o impacto potencial de outros esteroides, as diferenças no desenho do estudo, na seleção das participantes e nos parâmetros de função sexual. Neste artigo, revisamos o conhecimento atual sobre o papel dos estrogênios e androgênios e seu uso clínico em mulheres com declínio da função ovariana.

**Palavras chave:** Hormônios sexuais, Esteroides, Androgênios, Pós-Menopausa, Disfunções sexuais fisiológicas

### Abstract

Sex steroids, in particular estrogens and androgens, play a fundamental role in the modulation of female sexual func-

tion. Postmenopausal women, due to the decline in ovarian function, are dependent on the local synthesis of estrogens in extragonadal target tissues. If the deficiency is maintained, progressive narrowing of the vagina occurs, and the most common genital symptom is dryness due to decreased transudation and the amount of cervical mucus. These phenomena explain the processes found during the climacteric period or any period in which estrogen deficiency occurs, which are characteristic of hormonal failure: atrophic vaginitis, leukorrhea, itching, pain and bleeding on intercourse. With regard to androgens, several studies have investigated associations between androgens and sexual function in women. Many, but not all, identify a relationship between sexual desire and serum concentrations of circulating androgens. The variability in the results probably reflects the limitations in accurately measuring the low concentrations of androgens in women, the potential impact of other steroids, the differences in the study design, in the selection of participants and in the parameters of sexual function. In this article, we review current knowledge about the role of estrogens and androgens and their clinical use in women with declining ovarian function.

**Keywords:** Sex hormones, Steroids, Androgens, Postmenopause, Physiological sexual dysfunctions

### Introdução

Todos os hormônios esteroides possuem estrutura basicamente semelhantes, com diferenças químicas relativamente pequenas que levam a alterações marcantes em sua atividade bioquímica. A estrutura básica é a molécula peridrociclopentanofenantreno.

Os esteroides sexuais estão divididos em três grupos principais de acordo com o número de átomos de carbono que possuem. A série de carbono-21 inclui os corticóides e as progestagênios, e a estrutura básica é o núcleo *pregnano*. A série do carbono-19 inclui todos os androgênios e está baseada no núcleo *androstan*, enquanto os estrogênios esteróides de carbono-18 estão fundamentados no núcleo *estranho*<sup>(1)</sup>.

Nesse artigo ater-nos-emos especificamente aos esteroides sexuais, hormônios derivados do colesterol com destaque para os androgênios (C19) e os estrogênios (C18) e suas influências na atividade sexual da mulher.

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia. São Paulo – SP - Brasil

**Trabalho realizado:** Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia. São Paulo – SP - Brasil

**Endereço para correspondência:** Sonia Maria Rolim Rosa Lima. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia Rua Dr. Cesário Motta Jr, 112 – Vila Buarque – 01221-020 – São Paulo – SP - Brasil. E-mail: lima@silber.com.br

**Conflito interesses:** não se aplica

## Estrogênios

Os estrogênios, hormônios sexuais ovarianos, são responsáveis pela proliferação celular e crescimento de tecidos relacionados à reprodução. Os androgênios são os precursores dos estrogênios e consistem principalmente da androstenediona, da dehidroepiandrosterona e do sulfato de dehidroepiandrosterona. A atividade da 17 beta hidroxisteróide desidrogenase converte androstenediona em testosterona sendo rapidamente desmetilada na posição C-19 e aromatizada a estradiol, o principal estrogênio produzido no ovário. A estrona também é secretada pelo ovário mas convertida a estradiol. O estriol é o metabolito menos ativo que o estradiol e estrona, sendo produto de metabolismo periférico da estrona e estradiol e não um produto secretado no ovário. Em mulheres no menacme, os ovários representam, a fonte mais importante de estrogênios circulantes, embora durante a gravidez a placenta também secrete quantidades significantes de estrogênios<sup>(1-2)</sup>.

Além dos efeitos sobre as funções reprodutivas femininas, os estrogênios também desempenham um importante papel na regulação na homeostase esquelética, no metabolismo lipídico e de carboidratos, no balanço eletrolítico, na fisiologia da pele, no sistemas cardiovascular e nervoso central.

As mulheres após a menopausa, devido ao declínio da função dos seus ovários, são dependentes da síntese local de estrogênios nos tecidos alvo extragonadais. Essa produção local amplia sua sinalização de endócrino para parácrino, autócrino e intrácrino. A complexidade é ainda aumentada por múltiplos mecanismos de sinalização de estrogênio, a saber, a bem estabelecida sinalização genômica direta e indireta, as ações rápidas não genômicas de hormônios esteroides e a sinalização independente de ligante. Além disso, a sinalização estrogênica também está fortemente entrelaçada com mecanismos epigenéticos que têm sido um importante foco de pesquisa nos últimos anos. Assim diferentes patologias, envelhecimento e fatores ambientais podem potencialmente influenciar na sinalização e regulação do estrogênio através da indução de alterações epigenéticas<sup>(3)</sup>.

O mais potente estrogênio nos humanos é o 17-beta-estradiol, seguido da estrona e do estriol. O estradiol é o estrogênio predominante na mulher em idade fértil. Na mulher adulta as principais fontes de estradiol são as células da granulosa dos folículos em desenvolvimento e o corpo lúteo. Os agentes estimulantes de sua produção são as gonadotrofinas o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). As concentrações séricas do estradiol variam, de acordo com a fase do ciclo que, por sistema de *feed-back* envia sinalização para que haja a liberação da gonadotrofinas Assim sendo, devemos levar sempre em consideração

que concentrações séricas hormonais sofrem variação de acordo com o dia do ciclo no menacme<sup>(1,4)</sup>.

A estrona é o estrogênio predominante após a menopausa e resulta da aromatização no tecido adiposo da androstenediona, sobretudo de origem adrenal. No menacme as concentrações séricas de estradiol são maiores que as da estrona, essa relação inverte-se após a menopausa quando então teremos mais estrona que estradiol na circulação, sendo então menor do que 1. A constatação de que os principais sinais e sintomas do climatério resultam da progressiva redução na produção de estrogênios gonadais, levou à sua utilização como agente terapêutico. A resposta ao declínio das concentrações séricas de estrogênios é variável de pessoa para pessoa e de órgão para órgão, o que nos obriga a considerar a susceptibilidade individual aos tratamentos. O estradiol e a estrona circulam parcialmente ligados à SHBG e nestas circunstâncias são biologicamente inativos. Os estrogênios não ligados a proteínas, entram passivamente nas células e se ligam aos receptores nucleares, exercendo a sua função específica em cada órgão<sup>(5)</sup>.

Os estrogênios atuam biologicamente através de pelo menos dois receptores: alfa e beta. Estes receptores se distribuem de forma diferente nos diversos sistemas orgânicos: a diferente distribuição dos receptores de estrogênio nos tecidos pode explicar sua variedade de ações. O fígado é o principal órgão de conjugação dos estrogênios, com vista à sua subsequente excreção pelo rim<sup>(5)</sup>.

Os esteroides sexuais, em particular os estrogênios e os androgênios, representam papel fundamental 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 assim, que há influência dos hormônios sobre a sexualidade e o comportamento, com ação tanto central, com efeitos sobre a excitação e o desejo, quanto periférica, na produção de muco e lubrificação genital<sup>(6)</sup>.

Vale lembrar que vários estudos observacionais consideraram que os fatores de relacionamento e saúde física ou mental são os que mais contribuem para o funcionamento sexual que as concentrações séricas de estrogênios. Poucos ensaios clínicos investigaram a terapia com estrogênio com função sexual como desfecho primário. Os dados disponíveis não suportam a terapêutica sistêmica com estrogênios para o tratamento de disfunção sexual feminina.

### Estrogênios e Trato Genital Inferior

Devido à origem embriológica comum, tanto a bexiga quanto a uretra e os órgãos genitais possuem respostas semelhantes às mudanças hormonais, es-

pecialmente aos estrogênios. O processo atrófico que acompanha o hipostrogenismo pode ser verificado no epitélio e tecidos pélvicos de sustentação, tornando as mucosas mais delgadas, propiciando também prolapsos genitais e sintomas vaginais e urinários frequentes e intensos, influenciando a vida da mulher de maneira global<sup>(7)</sup>. A vagina é um excelente marcador biológico, sensível e de fácil acesso, que reflete o declínio hormonal<sup>(8)</sup>.

Durante a vida reprodutiva o epitélio da mucosa vaginal é espesso e constituído por células que se multiplicam, amadurecem e descamam. As células da camada basal não se descamam, apenas se dividem e as células intermediárias e superficiais são células maduras que não apresentam atividade germinativa. O amadurecimento do epitélio escamoso ocorre pela ação dos hormônios esteroides. Nos quadros de carência hormonal, como no climatério, ocorre a diminuição da produção desses hormônios, perda das células superficiais e conseqüente adelgaçamento do epitélio<sup>(9)</sup>.

Caso persista a falta da produção dos estrogênios observa-se após dois e três anos de carência a redução da rugosidade e da elasticidade, bem como da espessura da mucosa vaginal, eritema e petéquias locais. Os sintomas mais comuns de atrofia vaginal incluem secura (75%), dispareunia (38%), prurido, desconforto e dor (15%). A dispareunia pode afetar a qualidade da vida sexual na mulher ou intensificar a disfunção sexual pré-existente<sup>(10)</sup>.

Mantendo-se o quadro carêncial ocorre progressivo estreitamento da vagina, e o sintoma genital mais comum é a secura por diminuição da transudação e da quantidade de muco cervical. Esses fenômenos explicam os processos encontrados no período do climatério ou qualquer período em que ocorra a carência estrogênica, característicos da falência hormonal: vaginite atrófica, leucorréia, prurido, dor e sangramento ao coito. No tecido conjuntivo, ocorre perda da elasticidade, estenose do introito vaginal e diminuição da profundidade. Ao exame ginecológico, pode existir dor considerável à introdução do espécúlo, e o tecido vaginal agora friável é sujeito a lacerações. Equimoses, sangramentos e fissuras do introito vaginal e fúrcula podem ocorrer frequentemente após o coito ou exame ginecológico<sup>(11)</sup>.

Atualmente utiliza-se o termo “síndrome geniturinária” (SGU) ao conjunto de sinais e sintomas vulvovaginais decorrentes do hipostrogenismo, envolvendo mudanças nos lábios maiores/menores, clítoris, vestibulo/introito, vagina, uretra e bexiga<sup>(12)</sup>. No Quadro 1 estão descritos os sintomas genitais e as alterações anatômicas e fisiológicas decorrentes da deficiência estrogênica<sup>(13)</sup>.

Os sintomas gênito urinários como dispareunia, secura vaginal, prurido, dor/ardor, queimação e secre-

Quadro 1
<b>Sintomas genitais e alterações anatômicas e fisiológicas decorrentes da deficiência estrogênica (adaptado NAMS, 2010<sup>(13)</sup>)</b>
<i>Hipoestrogenismo na vulva:</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• diminuição da gordura e perda da diferenciação dos lábios</li> <li>• aumento da exposição do clitóris</li> <li>• aumento da susceptibilidade a agentes químicos e físicos que podem causar irritabilidade</li> <li>• diminuição dos pelos pubianos.</li> </ul>
<i>Hipoestrogenismo na vagina:</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sintomas de secura ou diminuição da umidade</li> <li>• diminuição da irrigação sanguínea</li> <li>• dispareunia</li> <li>• prurido</li> <li>• queimação</li> <li>• perda da elasticidade</li> <li>• diminuição da espessura da mucosa vaginal</li> <li>• alterações na queratinização</li> <li>• petéquias, microfissuras, ulcerações e inflamações na mucosa</li> <li>• encurtamento da vagina</li> <li>• estreitamento do intróito vaginal</li> <li>• diminuição da rugosidade da mucosa</li> <li>• alterações no processo de reepitelização de lesões</li> <li>• alterações no índice de maturação celular com diminuição das células superficiais e aumento das parabasais</li> <li>• diminuição do glicogênio</li> <li>• aumento do pH acima de 5</li> <li>• aumento de secreções</li> </ul>

ção vaginal estão presentes em aproximadamente 50% a 60% das mulheres no período após a menopausa, característico da carência hormonal estrogênica, porém somente 25% destas procuram tratamento. Esses sintomas vaginais geralmente são progressivos e não se resolvem espontaneamente. Podem resultar em anos de desconforto, causando um impacto negativo na sexualidade e na qualidade de vida<sup>(13)</sup>.

### **Tratamento com estrogênios**

A terapia tópica com estrogênio vaginal melhora a atividade sexual em mulheres com síndrome Gênito Urinária (SGU) e é considerado tratamento de primeira linha<sup>(14)</sup>. O Ospemifeno oral, um estrogênio seletivo modulador do receptor, é eficaz para o tratamento de SGU e pode ter efeitos sistêmicos independentes sobre a função sexual feminina. Assim para queixas

sexuais, o tratamento da SGU continua a ser a mais pertinente indicação para terapia estrogênica. Quando os sintomas sistêmicos estão ausentes, a terapia pode ser administrada apenas por uma preparação de uso vaginal. Em mulheres após a menopausa a terapia com estrogênios isolados (nas histerectomizadas) ou associados a um progestagênio é indicada para mulheres que necessitam de tratamento para os sintomas vasomotores e / ou outros sintomas sistêmicos de deficiência de estrogênio. A melhoria do bem-estar alcançado por alívio de sintomas vasomotores e outros podem melhorar a libido em algumas mulheres sem a necessidade de outras intervenções<sup>(15)</sup>.

Estudo realizado em seis países relataram que cerca de 45% das mulheres após a menopausa relataram ter sintomas vaginais. Entre as mulheres norte-americanas, 80% consideraram ter afetado negativamente suas vidas; 75% relataram consequências negativas sobre a vida sexual; 68% mencionaram ter se sentido menos atraentes sexualmente; 36% disseram ter se sentido mais velhas; 33% relataram efeitos negativos sobre o casamento ou relacionamento; 26% mencionaram efeito negativo sobre a autoestima; 25% responderam que a atrofia vulvovaginal reduzia a qualidade de vida. Estudos não encontraram nenhum efeito significativo da terapia com estrogênios no interesse, excitação e resposta orgástica, independente de sua papel no tratamento dos sintomas da atrofia vulvo vaginal<sup>(16)</sup>.

Caso a terapia hormonal sistêmica for necessária e as mulheres mantenham a queixa de diminuição da libido, a via transdérmica de administração hormonal deverá ser indicada em detrimento da via oral, visto ocorrer o aumento da globulina de ligação a hormônios sexuais com consequente redução da disponibilidade de testosterona com terapia com estrogênios por via oral. Estudos demonstram que os estrogênios conjugados combinados com bazedoxifeno aliviam a dispareunia e melhoram os sintomas vulvo vaginais e alguns aspectos da função sexual em mulheres após a menopausa, tal medicação brevemente estará disponível no Brasil. Alternativas não estrogênicas aprovadas para dispareunia incluem ospemifeno e DHEA intravaginal<sup>(7)</sup>.

The *North American Menopause Society* em relação ao tratamento dos sintomas geniturinários refere que a terapia hormonal tem demonstrado em diversos estudos clínicos randomizados ser capaz de restaurar de forma eficaz a anatomia do trato geniturinário, aumentar a células superficiais vaginais, reduzir o pH vaginal e tratar os sintomas da síndrome Gênero Urinária (SGU) constituindo tratamento eficaz para a dispareunia de origem orgânica<sup>(17)</sup>.

Assim, o tratamento para a SGU pode ser feito com estrogênios por via oral e vaginal, com preferência pela última. De fato, a terapia estrogênica por via

vaginal é a mais efetiva para o tratamento da SGU pois apresenta a propriedade de absorver os estrogênios e outros medicamentos administrados na forma de óvulo, creme, gel, comprimidos ou anel com intensa ação local, aumentando o fluxo sanguíneo, melhorando a espessura epitelial, reduzindo o pH e melhorando assim o seu trofismo<sup>(18-19)</sup>.

No Brasil, são disponibilizados os seguintes produtos para uso vaginal: estrogênios conjugados (creme vaginal), estradiol (comprimidos vaginais) estriol (creme vaginal) e promestrieno (creme e cápsulas vaginais) Quando comparados à eficácia de diferentes preparados estrogênicos incluindo cremes, pessários, comprimidos ou anéis vaginais em relação aos sintomas de atrofia vaginal, os resultados mostram que os cremes, anéis e comprimidos são melhores quando comparados com o placebo e o gel não-hormonal<sup>(20)</sup>.

## Androgênios

Constituem substâncias capazes de induzir características sexuais masculinas, produzidas especialmente nos testículos e no córtex da supra-renal, caracterizada por sua capacidade de estimular o desenvolvimento dos caracteres sexuais no homem. Na mulher a glândula suprarrenal e os ovários permanecem como sendo a fonte de androgênios circulantes, além da conversão periférica.

Os androgênios são os precursores dos estrogênios, consistem principalmente da androstenediona, da desidroepiandrosterona e do sulfato de desidroepiandrosterona. A atividade da enzima 17 beta hidroxisteroide desidrogenase converte androstenediona em testosterona. É indiscutível a importância dos ovários como fonte androgênica. Junto com as adrenais, contribuem com cerca de 50% da testosterona circulante, e os outros 50% ficam a cargo da produção periférica.

Todas as mulheres produzem androgênios os quais atuam no Sistema Nervoso Central (córtex e estruturas hipotalâmicas e límbicas), atuando na liberação de neurotransmissores modulando funções relacionadas com a sensibilidade e o prazer. Contribuem também para a manutenção da função ovariana, do metabolismo ósseo, da cognição influenciando no humor na energia, no bem estar e na função sexual com enfoque no desejo, exercendo função essencial na sexualidade da mulher<sup>(21)</sup>.

Assim, androgênios também possuem funções não reprodutivas de sorte que receptores de androgênios estão presentes também em muitos outros tecidos na mulher incluindo vasos; cérebro; mamas; pele; músculos; tecido adiposo e ossos<sup>(22)</sup>.

Os androgênios são representados por: Testosterona total (T) testosterona livre (TL), androstenediona (A), desidroepiandrosterona (DHEA) e sua forma

sulfatada (S-DHEA): 50% da androstenediona circulante provem do ovário e 50% da supra-renal; 50% da testosterona se originam da conversão periférica da androstenediona e 25% da secreção direta do ovário e 25% da supra-renal; 90% da DHEA provem da supra renal assim como 100% do S-DHEA. Os androgênios produzidos nos ovários e nas glândulas supra renais atuam em receptores específicos nos tecidos alvo onde a testosterona, através a ação da enzima 5 alfa redutase é convertida a dehidrotestosterona, hormônio que atua no foliculo piloso<sup>(23)</sup>.

Os androgênios circulam ligados a proteínas e pequena parte sob a forma livre-biologicamente ativa. Assim, 80% da testosterona circula combinada a proteína carreadora dos esteroides sexuais (SHBG –*steroid hormone binding globulin*); 19% a albumina e 1% na forma livre em mulheres que não apresentam manifestações de hiperandrogenismo. Quanto maior a fração livre, maior as manifestações de hiperandrogenismo. O transporte dos androgênios que podem estar ligados a Globulina carreadora dos esteroides sexuais *sex hormone binding globulina* (SHBG) ligadas a albumina e as porcentagens da fração livre. A diferença da fração livre dos androgênios (mais especificamente da testosterona) varia de 1% nas mulheres normais, 2% nas mulheres hirsutas e 3% nos homens<sup>(24-25)</sup>.

Os androgênios séricos encontrados num ciclo menstrual normal são a dehidroepiandrosterona (DHEA) e seu sulfato (SDHEA); a dehidrotestosterona (DHT) a androstenediona, a testosterona, e a dehidrotestosterona (DHT), em ordem decrescente de concentrações séricas. Embora abundantes na circulação o DHEAS a DHEA e androstenediona, são considerados pré-hormônios pois requerem a conversão a testosterona ou a dehidrotestosterona para que possam exercer seus efeitos androgênicos A DHT é o principal androgênio intracelular<sup>(24, 26)</sup>.

### Concentrações séricas de androgênios

Ao longo do período do climatério natural, as modificações das concentrações séricas dos androgênios são menos evidentes, visto serem muito pequenas, nem sempre detectáveis ou, quando existentes, são observadas apenas na metade das mulheres. Além disso, paralelamente à redução observada nos androgênios, há também uma diminuição nas concentrações da sua proteína carreadora – SHBG – decorrentes do hipoestrogenismo, o que resulta em aumento da sua biodisponibilidade, e que poderia compensar a sua eventual redução<sup>(27-29)</sup>.

Já mulheres submetidas à ooforectomia bilateral apresentam queda brusca das concentrações de androgênios, principalmente testosterona total e livre. Mulheres com Insuficiência ovariana primária também

apresentam concentrações mais baixas de androgênios quando comparadas a mulheres da mesma idade sem esta condição<sup>(29-30)</sup>.

Apesar de um declínio aproximado de 50% nas concentrações séricas circulantes de andrógenos com ooforectomia bilateral (BSO), achados de estudos observacionais de mulheres que tiveram menopausa cirúrgica por razões benignas têm sido mistos, e uma correlação entre desejo sexual pós-operatório e concentrações séricas de androgênios não são descritas. Foram demonstradas limitações desse modelo: as concentrações séricas de todos os esteroides sexuais diminuem com a menopausa cirúrgica, e as razões para a cirurgia, associadas a infertilidade consequente em mulheres jovens, complicam o quadro<sup>(31)</sup>.

A insuficiência ovariana primária (POI) é uma causa rara, mas importante, de deficiência de hormônios ovarianos. Além de causar infertilidade, associa-se a múltiplos riscos à saúde, incluindo sintomas vasomotores, diminuição da densidade óssea e aumento do risco de fraturas, progressão precoce da doença cardiovascular, impacto psicológico que pode incluir depressão, ansiedade, declínio precoce da cognição, síndrome do olho seco e diminuição do desejo sexual. A terapia de reposição hormonal com esteroides ovarianos é fundamental para aumentar a qualidade de vida das mulheres e melhorar os riscos associados à saúde<sup>(32)</sup>.

A grande maioria das evidências, sugere que os ovários após a menopausa continuam a ser uma importante fonte de produção de androgênio, mas não a de estrogênio. A produção de testosterona no ovário permanece relativamente constante após a menopausa natural, aumentando assim a sua contribuição relativa para a produção total de testosterona. Essas observações são substanciadas pelo maior gradiente sérico de testosterona periférica após a menopausa do que em mulheres na pré-menopausa e pela redução de 40 a 50% na concentração de testosterona observada após ooforectomia em mulheres após a menopausa. A taxa relativamente alta de produção de andrógenos nos ovários após a menopausa se deve ao aumento da secreção de gonadotrofinas, que estimula a esteroidogênese em células hilares ovarianas ou células estromais luteinizadas. O tecido estromal ovariano tem receptores tanto para o hormônio foliculo estimulante (FSH) quanto para o hormônio luteinizante (LH)<sup>(19, 33)</sup>.

Assim, enquanto as concentrações séricas de androgênio não variam significativamente na menopausa natural, a ooforectomia bilateral resulta em uma queda súbita na circulação de androstenediona e testosterona, que persiste até os anos da pós menopausa. As mulheres com insuficiência ovariana primária também têm andrógenos C-19 circulantes mais baixos que os controles pareados por idade<sup>(34)</sup>.

## Concentrações séricas de androgênios e função sexual em mulheres

Antes de analisarmos qual o papel dos androgênios na função sexual da mulher vale lembrar todos os fatores que influenciam a resposta sexual feminina (Quadro 2<sup>(35)</sup>).

Quadro 2
Fatores que influenciam a resposta sexual feminina
<u>Atitudes prévias:</u> Mulheres sexualmente ativas quando jovens, na transição menopausal e após a menopausa apresentarão o mesmo comportamento.
<u>Parceiro com disfunção sexual:</u> pode apresentar decréscimo da capacidade de realizar uma atividade sexual satisfatória (especialmente homens com disfunção erétil); aqueles que retomam capacidade de ereção (com uso de medicações), podem causar desconforto no intercurso sexual pela redução da lubrificação e elasticidade vaginal.
<u>Perda do parceiro por doença morte ou divórcio.</u>
<u>Mudanças relacionadas à idade:</u> O estímulo sexual, geralmente, reduz com a idade em ambos os sexos. Entretanto, esse declínio não acontece de forma abrupta, e sua intensidade varia de pessoa para pessoa.
<u>Autoimagem:</u> A menopausa, geralmente, altera a aparência física da mulher e aquelas que aceitam estas mudanças e mantêm um olhar positivo sobre seu corpo e auto-estima não sofrem influência em sua resposta sexual. Em contraste, aquelas que julgam o envelhecimento sem atrativos e provocador de disfunções sexuais frequentemente se sentem indesejáveis e indispostas para a manutenção da vida sexual.
<u>Preocupações com a saúde:</u> Após procedimentos cirúrgicos como mastectomia ou histerectomia, uma mulher pode não se sentir atraída e evitar encontros sexuais. Seus parceiros também podem se sentir receosos devido ao medo da atividade sexual causar dor.
<u>Ganho de peso:</u> Muitas mulheres na fase do climatério ganham peso independentemente de realizarem regularmente dieta e exercícios físicos.
<u>Incontinência urinária e fecal:</u> Pode levar a evitação sexual.
<u>Distúrbios do sono:</u> Frequentemente levam a fadiga e irritabilidade, conseqüentemente afetando o interesse sexual.
<u>Fatores de estresse:</u> No climatério pode haver um incremento de estresse oriundo da família, trabalho e relacionamentos.
<u>Medicações:</u> Algumas drogas, tais como antidepressivos e possivelmente anti-hipertensivos, podem afetar o desejo sexual e a capacidade de orgasmo.

Vários estudos investigaram associações entre androgênios e função sexual em mulheres. Muitos, mas não todos, identificam uma relação entre o desejo sexual e as concentrações séricas de androgênicos

circulantes. A variabilidade nos resultados provavelmente reflete as limitações em aferir com precisão as baixas concentrações de andrógenos nas mulheres, o impacto potencial de outros esteroides, as diferenças no desenho do estudo, na seleção das participantes e nos parâmetros de função sexual.

Um estudo transversal de grande porte que usou método de radioimunoensaio altamente sensível com objetivo de determinar se as mulheres com idade superior a 45 anos com baixo desejo e satisfação sexual auto relatados são mais propensas a ter baixas concentrações de androgênios. Considerou-se como escore zero para qualquer domínio do Perfil da Função Sexual Feminina (PFSF) e para mulheres com 45 anos ou menos como estando no menor percentil de 5 para qualquer escore de domínio. Neste estudo, concentrações baixas de testosterona livre e total não foram associadas a nenhuma alteração na função sexual<sup>(36)</sup>.

Em trabalho publicado sobre a função ou disfunção sexual feminina nos anos reprodutivos, com foco na influência de hormônios esteroides endógenos e exógenos o autor concluiu que a função sexual em mulheres em idade reprodutiva está sob influência psicológica, sociocultural e de relacionamento, bem como a influência dos hormônios sexuais. Estudos populacionais sobre a função sexual identificam o desinteresse sexual como a queixa sexual mais comum em mulheres na pré-menopausa. A maioria dos estudos sobre o aumento do desejo sexual versus ciclo menstrual identifica um aumento no período periovulatório no desejo ou atividade sexual. Todos os estudos prospectivos de sexualidade na gravidez documentam um declínio na função sexual com a progressão da gravidez. Estudos sobre a influência da pílula contraceptiva oral sobre a função sexual são contraditórios, com a maioria dos estudos prospectivos controlados mostrando não haver efeito deletério. Estudos sobre a influência dos andrógenos endógenos na sexualidade também são contraditórios com um estudo transversal de grande porte que não mostra correlação, mas alguns relatos de casos controlados mostram andrógenos baixos em mulheres com disfunção sexual. Os estudos da terapia com testosterona em mulheres na pré-menopausa são ambíguos, sem efeito claro de resposta à dose. Conclui que o desinteresse sexual é prevalente na mulher na pré-menopausa, apesar de estar repleta de hormônios. A avaliação da contribuição androgênica é dificultada pela falta de confiabilidade do teste de testosterona na mulher. Grandes estudos transversais e longitudinais não identificaram uma correlação entre a testosterona e a função sexual em mulheres. Disfunção sexual na faixa etária pré-menopausa é comum. Os hormônios sexuais têm um efeito modulador na função sexual, mas as influências sociais

e as vivências experimentadas apresentam papel de grande relevância. O papel da testosterona requer mais estudos<sup>(37)</sup>.

Wahlin-Jacobsen et al<sup>(38)</sup> investigaram associações entre o domínio do desejo sexual do Índice de Função Sexual Feminina (FSFI) e os esteroides sexuais, aferidos por espectrometria de massa de cromatografia líquida (LCMS), em mulheres de 19 a 65 anos. Testosterona livre (T livre) e androstenediona (A4) foram positivamente associadas ao desejo sexual. Além disso, a Testosterona total (T total) e o DHEAS estiveram significativamente associadas ao desejo sexual em mulheres de 25 a 44 anos. A androstenediona isolada foi associada ao desejo sexual em mulheres com idade entre 45 e 65 anos. O metabólito andrógeno, androsterona glucuronídeo (ADT-G), que tem sido proposto como um marcador da exposição geral ao androgênio, não foi associado ao desejo sexual.

Randolph et al<sup>(39)</sup> exploraram prospectivamente associações entre esteróides sexuais e funcionamento sexual no *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN). Descreveram que concentrações séricas de testosterona total e o DHEAS estão associados positivamente ao desejo sexual e à frequência da masturbação. Embora as associações fossem estatisticamente significantes neste grande estudo, os pesquisadores observaram que as relações entre as aferições da função sexual e os andrógenos eram modestas e podem ter significado clínico limitado.

Andrógenos estão associados ao desejo sexual e outros aspectos da função sexual em mulheres. Embora as associações sejam em sua maioria modestas, levando em conta a vasta gama de variáveis que afetam o funcionamento sexual, as descobertas dos estudos indicam que os andrógenos são importantes para o funcionamento sexual feminino. Talvez, a mais convincente tenha sido a associação entre a frequência da masturbação e concentrações séricas de testosterona e DHEAS em mulheres na meia-idade, já que este é um comportamento sexual independente de parceiro que reflete o desejo sexual intrínseco. A precisão do ensaio, quando são diagnosticadas baixas concentrações de testosterona, tem constituído uma limitação de pesquisa.

### Síndrome da Insuficiência Androgênica (SIA)

O Consenso de Princeton em 2001 tendo como base revisão literatura, considerou que os seguintes sintomas para diagnóstico diferencial de SAI: desinteresse sexual, diminuição da libido, diminuição do bem estar, alterações humor, falta de motivação e fadiga persistente, afastadas causas psiquiátricas ou orgânicas e com concentrações séricas de estrogênios normais, casos que fazem podem fazer suspeitar de

deficiência relativa de androgênios nas mulheres. A perda do desejo sexual é o sintoma predominante sendo mais frequente observado naquelas submetidas a ooforectomia bilateral<sup>(40)</sup>.

Diferentes Sociedades publicaram Consenso a respeito da Síndrome de deficiência androgênica na mulher: *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)* concluindo que não há uma síndrome bem definida de deficiência androgênica e a inexistência de informação sobre correlação direta entre as concentrações séricas de androgênios e os sinais e sintomas, o que reforça cada vez mais a não necessidade de dosagens plasmáticas de androgênios<sup>(41)</sup>.

### Tratamento com androgênios

Existe interesse crescente pelo tratamento com testosterona da disfunção sexual em mulheres; no entanto, ainda há incerteza sobre a segurança e eficácia da terapia.

Jayasena et al<sup>(42)</sup> publicaram artigo com objetivo de fornecer um resumo objetivo das evidências até o presente momento que investigaram a eficácia e a segurança da reposição de testosterona para disfunção sexual em mulheres após a menopausa, com as seguintes conclusões:

- Atualmente há falta de evidências que implicam deficiência de testosterona endógena na evolução da disfunção sexual em mulheres
- Há considerável variação na prevalência da disfunção sexual relacionada à menopausa, dependendo dos critérios empregados
- A maioria dos ensaios clínicos randomizados controlados por placebo sugere uma melhora significativa na função sexual em mulheres após a menopausa com disfunção sexual ou distúrbio de desejo sexual hipotivo tratado com testosterona
- A curto prazo, a terapia com testosterona é geralmente segura e bem tolerada
- Os efeitos a longo prazo sobre o metabolismo lipídico, doença cardiovascular e incidência de câncer necessitam de investigações mais detalhadas, embora nenhuma preocupação importante tenha sido levantada até o momento

A Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC) publicou as seguintes recomendações acerca da reposição com androgênios<sup>(21)</sup>:

- A indicação primária para o uso da testosterona é o tratamento das queixas sexuais (desejo, excitação e orgasmo) excluídas outras causas (Nível de evidência: A)



- Não é recomendado até o presente momento o uso de testosterona sem o em mulheres não estrogeinizadas (Nível de evidência: D).
- Em mulheres com útero a terapia androgênica não substitui o uso de progestagênios para proteção endometrial
- A dosagem de androgênios séricos não deve ser utilizada com o objetivo de se diagnosticar insuficiência androgênica. (Nível de evidência: A)
- A terapia androgênica deve ser preferencialmente feita por via transdérmica com a finalidade de se evitar a primeira passagem de metabolismo hepático e suas consequências e na menor dose suficiente para resposta clínica adequada. (Nível de evidência: A)
- Não se recomenda, em mulheres, a utilização de apresentações formuladas para homens, pela dificuldade de ajuste de dose e risco de fornecer doses suprafisiológicas (Nível de evidência: D). Até o momento não existe nenhum produto aprovado no mercado brasileiro para utilização feminina.
- A manutenção da terapia androgênica em mulheres após a menopausa deve ser condicionada à melhora do motivo da indicação. (Nível de evidência: D)

A Sociedade Norte Americana de Climatério (NAMS) faz as seguintes recomendações<sup>(17)</sup>:

- A função sexual sofre declínio na transição menopausal, mas, se esse fato é proveniente da deficiência hormonal própria deste período, do envelhecimento, ou de outras variáveis, permanece inconclusivo.
- A maioria não inclui co-fatores como intimidade com o parceiro, qualidade do relacionamento, função psicológica, saúde, raça/etnia e classe social (difíceis de se mensurar estatisticamente)
- O fator psicossocial e o relacionamento são reportados como mais importantes determinantes que a função ovariana
- Até o momento não existe um critério bioquímico confiável para caracterizar deficiência androgênica em mulheres. Devido a isto, não é recomendado que o diagnóstico seja feito baseado nas concentrações de androgênios (testosterona total ou livre) pela falta de correlação clínica com possíveis queixas sexuais.

A Diretriz de Prática Clínica da Sociedade de Endocrinologia, sugere que não se deva realizar um diagnóstico de deficiência androgênica devido à falta de uma síndrome clínica bem definida e dados normativos baseados em idade para as concentrações séricas de testosterona e testosterona livre<sup>(41)</sup>.

- Há uma série de condições que podem representar

síndromes de deficiência androgênica, incluindo ooforectomia bilateral, insuficiência adrenal primária e hipopituitarismo, particularmente em mulheres com deficiência de corticotropina (ACTH) e gonadotrofina.

- Sugere-se um teste curto (seis meses inicialmente) de testosterona somente para mulheres após a menopausa (menopausa natural ou ooforectomia bilateral) com um diagnóstico de disfunção do desejo sexual / distúrbio de excitação.
- Dados de ensaios clínicos atualmente disponíveis não sugerem que a terapia com testosterona exógena tenha um efeito benéfico na densidade mineral óssea (DMO), humor, cognição ou sintomas vasomotores.
- As concentrações séricas de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) diminuem ligeiramente em mulheres após a menopausa que recebem terapia oral de testosterona, mas não se sabe se a alteração afeta substancialmente o risco cardiovascular geral.
- Os efeitos colaterais da terapia com testosterona incluem hirsutismo e acne; eles são dependentes da dose e da duração e geralmente são reversíveis. Mudanças virilizantes são raras. Acredita-se que o aprofundamento da voz seja irreversível.
- Não se recomenda o uso rotineiro de terapia DHEA sistêmica para função sexual ou outras indicações em mulheres após a menopausa devido à sua eficácia limitada e falta de dados de segurança de longo prazo. O DHEA vaginal pode ser recomendado para o tratamento de sintomas relacionados à atrofia vulvovaginal<sup>(43)</sup>.

## Referências

1. Fritz MA, Speroff L. Normal an abnormal sexual development. In: Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecology and infertility. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.331-90.
2. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(7):3847-53.
3. Vrtačnik P, Ostanek B, Mencej-Bedrač S, Marc J. The many faces of estrogen signaling. Biochem Med (Zagreb). 2014; 24(3):329-42.
4. Lima SMRR. Ciclo menstrual normal. In: Monte O, Longui CA, Calliari LEP, organizadores. Endocrinologia para o pediatra. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p.177.
5. Andrade RP; Andrade CP. Estrogênios e progestógenos. In: Lima, SMRR, Botogoski, SR, Reis BF. Menopausa: o que você precisa saber: abordagem do período do climatério 2<sup>a</sup>. ed. São Paulo: Atheneu; 2014. p.531-46.
6. Goldstein I, Traish A, Kim N, Munarriz R. The role of sex steroid hormones in female sexual function and dysfunction. Clin Obstet Gynecol. 2004; 47(2):471-84.
7. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. Menopause. 2010; 17(1):197-203.
8. Lima SM, Bernardo BF, Yamada SS, Reis BF, da Silva GM, Galvão MA. Effects of Glycine max (L.) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in



- postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Maturitas*. 2014; 78(3):205-11.
9. Bachmann G, Balica A. Quantification of vaginal atrophy: several decades of advances. *Menopause*. 2016; 23(8):823-4.
  10. Bachmann GA, Leiblum SR. The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. *Menopause*. 2004; 11(1):120-30.
  11. Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014; 21(10):1063-8.
  12. Shifren JL, Gass ML, NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2014; 21(10):1038-62.
  13. North American Menopause Society. *Menopause Core Curriculum Study Guide*. 5<sup>th</sup> ed. Cleveland (Ohio): North American Menopause Society; 2010.
  14. The North American Menopause Society (NAMS). The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020; 27(9):976-92.
  15. Santoro N, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Role of estrogens and estrogen-like compounds in female sexual function and dysfunction. *J Sex Med*. 2016; 13(3):305-16.
  16. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, Nappi RE. Vaginal health in the United States: results from the vaginal health: insights, views & attitudes survey. *Menopause*. 2013; 20(10):1043-8.
  17. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24(7):728-53.
  18. Saito S. Efeito da isoflavonas derivadas do Glycine Max na vagina e no endométrio de mulheres após a menopausa por via vaginal. Dissertação (Mestrado). São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2011.
  19. Lima SM, Yamada SS, Reis BF, Postigo S, Galvão da Silva MA, Aoki T. Effective treatment of vaginal atrophy with isoflavone vaginal gel. *Maturitas*. 2013; 74(3):252-8.
  20. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (8):CD001500.
  21. Pompei LM, Machado RB; Wender COM, Fernandes CE. Consenso Brasileiro de Terapia Hormonal da Menopausa - Associação Brasileira de Climatério(SOBRAC). São Paulo: *Leitura Médica*; 2018. 159p.
  22. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*. 2002; 77(Suppl 4):S3.
  23. Shifren JL, Davis SR. Androgens in postmenopausal women: a review. *Menopause*. 2017; 24(8):970-9.
  24. Udoff LC, Barbieri RL, Crowley W, Martin KA. Overview of androgen deficiency and therapy in women. Literature review current through: Dec 2018. This topic last updated: May 16, 2018.
  25. Lima SMRR . Hiperandrogenismo. In: Aldrighi JM, Oliveira VM, Oliveira AL, organizadores. *Ginecologia: fundamentos e avanços, propedêutica, diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Atheneu; 2013. p.197-208.
  26. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*. 2002; 77(Suppl 4):S3.
  27. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf YL, Svanberg L. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas*. 2005; 21(2):103-13.
  28. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(7):3847-53.
  29. SÁ MFS. Androgênios. In: Lima, SMRR, Botogoski, SR, Reis BF. *Menopausa: o que você precisa saber: abordagem do período do climatério 2<sup>a</sup>*. ed. São Paulo: Atheneu; 2014. p.547-58.
  30. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016; 106(7):1588-99.
  31. Aziz A, Brannstrom 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.
  32. Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2017; 129(5):e134-e141.
  33. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril*. 1994; 62(1):20-7.
  34. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, Lambalk CB, Braat DD, van Kasteren YM, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2008; 15(1):23-31.
  35. The North American Menopause Society. *Menopause practice: a clinician's guide*. 4<sup>th</sup> ed. Mayfield Heights: NAMS; 2010. 290p.
  36. Davis S, Davison S, Donath S, Bell R. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA*. 2005; 294(1):91-6.
  37. Stuckey BG. Female sexual function and dysfunction in the reproductive years: the influence of endogenous and exogenous sex hormones. *J Sex Med*. 2008; 5(10):2282-90.
  38. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, Laessoe NC, Lundqvist M, Cohen AS, et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med*. 2015; 12(2):358-73.
  39. Randolph JF Jr, Zheng H, Avis NE, Greendale GA, Harlow SD. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(1):258-66.
  40. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril*. 2002; 77(4):660-5.
  41. 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.
  42. Jayasena CN, Alkaabi FM, Liebers CS, Handley T, Franks S, Dhillon WS. A systematic review of randomised controlled trials investigating the efficacy and safety of testosterone therapy for female sexual dysfunction in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 90(3):391-414.
  43. Udoff LC; Barbieri RL; Crowley JR WF; Martin KA Overview of androgen deficiency and therapy in women. Up to date. Literature review current through: Dec 2018. This topic last updated: May 16, 2018.

Trabalho recebido:25/03/2021

Trabalho aprovado: 15/05/2021

Trabalho publicado: 21/05/2021