

Terapêutica Androgênica Feminina

*Autoria: Federação Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia*

Elaboração Final: 10 de outubro de 2011

Participantes: Strufaldi R, Steiner ML, Pompei LM,
Fernandes CE, Simões R

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (*MeSH terms*): *(androgens, postmenopausal OR deficiency OR therapeutic) AND female androgen insufficiency AND quality of life AND risk factors AND bone density AND (androgen replacement therapy OR estrogen replacement therapy) AND (breast cancer) AND (Monitoring) AND Testosterone AND (sexual function OR glucose metabolism OR plasma lipids OR inflammatory factors OR visceral fat) AND cardiovascular disease AND depression.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Estabelecer a definição, interferências do uso de androgênios no metabolismo lipoproteico, na vida sexual, na baixa densidade mineral óssea, nas mamas e determinar as indicações da terapêutica androgênica baseadas nas melhores evidências atuais.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A síndrome da insuficiência androgênica (SIA) na mulher atualmente tem despertado inúmeras discussões e controvérsias. Nas mulheres, os androgênios declinam lenta e progressivamente ao longo do período reprodutivo. O estado de deficiência androgênica se manifesta insidiosamente, por diminuição da função sexual, bem-estar, energia, fadiga, emagrecimento, instabilidade vasomotora, alterações na composição corporal e perda de massa óssea. Esses sintomas, no entanto, são potencialmente atribuíveis a diferentes etiologias, dificultando um diagnóstico adequado. O diagnóstico da SIA parece ser essencialmente clínico, não havendo evidências atuais da necessidade da realização de dosagens laboratoriais para sua comprovação. É importante, na maioria dos estudos com terapêutica androgênica (TA), que a avaliação da terapia seja sempre feita por período de tempo longo, para que se possa avaliar os possíveis efeitos colaterais. Não se deve indicar a TA em pacientes que não estejam adequadamente estrogenizadas e, atualmente, não existem dados de segurança sobre a TA em usuárias em longo prazo.

1. A TERAPIA DE REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA INTERFERE NA FUNÇÃO SEXUAL?

Vários investigadores têm demonstrado que a TA interfere de maneira positiva nas disfunções sexuais femininas, principalmente nos casos onde a deficiência androgênica foi determinada clinicamente, pela idade ou por causas cirúrgicas, como nas ooforectomias, sejam acompanhadas ou não de baixas concentrações de testosterona livre. Além disso, os estudos demonstraram que as usuárias de TA apresentaram melhora de desejo sexual, excitação, fantasias, frequência da atividade sexual, satisfação, orgasmo e prazer sexual^{1,2(A)³(B)}. Em estudo multicêntrico randomizado, avaliando-se o efeito da reposição transdérmica de testosterona, pelo período de 12 semanas, sobre a função sexual (analisada por meio do escore *Brief Index of Sexual Functioning for Women*), em mulheres submetidas a ooforectomia bilateral e histerectomia, observou-se significativa diferença entre o efeito da testosterona transdérmica (utilizada nas concentrações de 150 µg ou 300 µg), tanto na função sexual como no bem-estar psicológico, em relação ao grupo placebo^{1(A)}.

Em estudo multicêntrico prospectivo, que avaliou o efeito da deidroepiandrosterona (DHEA) a 1% em aplicações intravaginais diariamente, durante período de 12 semanas em mulheres na pós-menopausa, demonstrou-se melhora em relação ao placebo em vários domínios da sexualidade; 68% excitação ($p=0,006$), 39% lubrificação ($p=0,0014$), 75% orgasmo ($p=0,047$) e 57% da dispareunia por secura vaginal ($p=0,001$), sendo considerada uma excelente alternativa terapêutica, sem riscos sistêmicos⁴(A).

Estudo randomizado, avaliando o uso da testosterona na dose de 300 $\mu\text{g}/\text{dia}$ associada a estrogênio em forma de adesivos, pelo período de 24 semanas, demonstrou melhora na função sexual (analisada pelo domínio de desejo sexual do questionário validado *Profile of Female Sexual Function*), principalmente em relação ao desejo, em mulheres menopausadas cirurgicamente, com idade entre 20 e 70 anos, e que apresentavam desordem do desejo sexual hipoativo⁵(A).

Entretanto, ensaios clínicos controlados realizados em mulheres na pós-menopausa, associados ou não a terapia estrogênica (TE) ou terapia estroprogestativa (TEP), acumulam evidências quanto ao benefício da testosterona sobre o desejo, a responsividade e a frequência da atividade sexual⁶(A).

A ação do creme de testosterona na dose de 10 mg/dia, pelo período de 12 semanas, também foi evidente e estatisticamente significativa em mulheres ainda na menacme que apresentavam queda da libido (12,9 e IC95%: 4,6 a 21,2; $p=0,003$), avaliada por meio do escore *Psychological General Well-Being*⁷(A).

Recomendação

Existem evidências claras na atualidade que a terapia androgênica interfere significativamente nos domínios da função sexual feminina.

2. DE QUE MANEIRA OS ANDROGÊNIOS INTERFEREM NA QUALIDADE DE VIDA?

Há correlação clara entre os sintomas da insuficiência androgênica e as desordens do humor, diminuição da libido, fadiga generalizada e bem-estar geral. Estudos controlados têm examinado o profundo efeito da TA no humor, no bem-estar geral e na energia, assim como sua ação na diminuição dos graus de depressão¹(A)⁸(B)⁹(C). Em estudo randomizado, avaliando mulheres ainda na menacme e que apresentavam queda na libido, observou-se que aquelas que fizeram uso de creme de testosterona na dose de 10 mg/dia, por período de 12 semanas, apresentaram resultados estatisticamente significantes, com aumento dos escores de bem-estar geral de 12,9 (IC95%: 4,6 a 21,2) e ainda resultados na escala sexual de Sabbatsberg de 15,7 (IC95%: 6,5 a 25,0) quando comparados ao placebo. A diminuição média no inventário de depressão de Beck aproximou-se da significância estatística (-2,8 com IC95%: -5,7 a 0,1; $p=0,06$), salientando que nessa dose não foi relatado nenhum efeito colateral⁷(A).

Estudos randomizados realizados em grupos de mulheres com insuficiência adrenal ou pós-menopausa natural que fizeram uso de DHEA contra placebo, em doses que variaram de 25 a 100 mg/dia, por período de tempo de 3 a 12 meses, demonstraram melhora significativa em bem-estar, humor e fadiga, com diminuição da ansiedade e da depressão⁴(A).

Recomendação

Existem fortes evidências clínicas que recomendam o uso de androgênios nas mulheres que apresentam alterações no bem-estar geral, energia, desordens do humor, fadiga e nos quadros de depressão que sejam decorrentes da SIA feminina.

3. HÁ VANTAGENS NA TA SOBRE A TERAPÊUTICA ESTROGÊNICA (TE) NO TRATAMENTO DA BAIXA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA?

Osteopenia e osteoporose são situações clínicas frequentemente notadas em mulheres com insuficiência androgênica, e é reconhecido claramente o efeito anabólico do androgênio nos ossos, em função da existência de receptores androgênicos nos osteoblastos¹⁰(C). Os androgênios estimulam a proliferação óssea de células ósseas *in vitro*, assim como estimulam os marcadores de formação óssea *in vivo*¹¹(B)¹²(D). Estudos observacionais têm demonstrado correlação positiva entre os níveis de androgênios e o de massa óssea, em mulheres na menacme e na menopausa. Estudos controlados têm demonstrado aumento na densidade mineral óssea com uso de androgênios isolados, sendo significativamente ainda maior quando associados a TE, se comparado quando utilizam a TE isoladamente¹³(A)¹⁴(D). Androgênios sintéticos, como a undecanoato de testosterona, droga que em alguns países tem aprovação para diminuição da libido masculina com deficiência androgênica, por via oral, exibem efeito positivo no osso¹³(A). Empiricamente, tem recebido a mesma indicação para mulheres, na dose de 40 mg/dia, ainda que suas doses eficazes e seguras não sejam bem conhecidas. Acredita-se que seu efeito hepático possa ser menor que o da metiltestosterona, visto que, após absorção

intestinal, sofre um desvio do sistema porta e se dirige ao ducto torácico, chegando ao sangue pelo sistema linfático.

Recomendação

Os androgênios 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 densidade mineral óssea.

4. QUAL É A VIA PREFERENCIAL DE ADMINISTRAÇÃO DA TA?

Os androgênios podem ser administrados por via oral, injetável, mucosa oral, implantes subcutâneos e por via transdérmica, em cremes, gel ou adesivos. Todas essas vias têm suas vantagens e desvantagens^{15,16}(D). Entretanto, as evidências atuais demonstram que a terapia transdérmica parece oferecer o melhor balanço nas concentrações fisiológicas da testosterona, sem as variações observadas nas outras vias de administração, associando ainda o melhor perfil de segurança hepático e lipídico¹⁷(C). Como já comentado anteriormente, o undecanoato de nandrolona tem perfil metabólico melhor do que a metiltestosterona por via oral. Praticamente inexistem estudos no período da pós-menopausa com o emprego da TA isolada, desacompanhada de TE ou de terapêutica estroprogestativa (TEP). Em estudo multicêntrico randomizado, submetendo mulheres com idade média de 49 anos e queixa de desordem do desejo hipossexual após realização de histerectomia e ooforectomia bilateral a TA com uso de adesivos de testosterona, nas doses de 150 µg, 300 µg e 450 µg/dia, pelo período de 24 semanas, demonstrou-se, por

meio de avaliação de questionário validado (*Profile of Female Sexual Function*), aumento significativo no desejo, satisfação e na frequência sexual em todos os grupos, com efeito colateral androgênico em pele somente na dose mais elevada¹⁸(A). Em estudo randomizado, avaliando-se os efeitos do emprego da testosterona a 1% em gel transdérmico, em mulheres no período de vida reprodutiva e com queixa de hipoatividade sexual, observou-se, após 12 semanas, haver significativa melhora da função sexual, nos domínios de desejo e satisfação e de humor, nas usuárias de androgênio⁷(A).

Recomendação

Atualmente, a terapia transdérmica, por meio de gel, adesivos e creme, parece ser preferível metabolicamente à via oral. É imperioso lembrar ainda que, a adição de androgênios na pós-menopausa torna obrigatório o emprego concomitante de progestagênios, para garantir proteção endometrial.

5. QUE ALTERAÇÕES METABÓLICAS SÃO DETERMINADAS COM O USO DE ANDROGÊNIOS?

O interesse crescente no emprego da TA na menopausa e suas implicações metabólicas, principalmente a hiperandrogenia, têm sido associados a aumento dos possíveis riscos cardiovasculares. Nas doses atualmente recomendadas, a utilização de androgênios parece determinar claros benefícios no bem-estar geral, na massa óssea e, principalmente, na sexualidade, sem efeitos colaterais evidentes. Entretanto, os conhecimentos atuais não permitem o uso de androgênios em longo prazo, porque o verdadeiro papel na aterosclerose e na doença cardiovascular ainda é incerto e não está completamente estabelecido.

A influência do uso da TA foi estudada prospectivamente em mulheres na pós-menopausa e submetidas à histerectomia, com idade entre 42 e 62 anos, que, por período de 12 semanas, receberam 1 mg/dia de estradiol percutâneo associado à metiltestosterona na dose de 1,25 mg/dia ou placebo por via oral. Os resultados demonstraram que os níveis de colesterol total, LDL-C e triglicérides não mudaram em ambos os grupos. Observou-se diminuição significativa do SHBG (*Sex hormone-binding globulin*), em ambos os grupos, e aumento do índice de androgênio livre apenas no grupo tratado com metiltestosterona. Em relação aos fatores de risco cardiovascular, não ocorreram alterações significativas no fibrinogênio, pressões sistólica e diastólica, peso corporal, índice de massa corpórea e da relação cintura-quadril. Esse estudo sugere que a combinação de baixa dose de metiltestosterona e estradiol percutâneo, pelo período de 12 meses, não determina aumento significativo nos fatores de risco cardiovascular¹⁹(A).

Com o intuito de avaliar as concentrações séricas de esteroides, estudo multicêntrico randomizado empregou óvulos intravaginais diários contendo concentrações de DHEA de 0%, 0,25%, 0,5% e 1,0%, pelo período de 12 semanas. Foi avaliado que, em mulheres na menopausa (faixa etária dos 42 a 74 anos), as medidas de DHEA e de todos os seus metabólitos no plasma, após período de 2, 4, 8 semanas e ao final do estudo, não demonstraram variações significativas durante todo o período de observação, concluindo que essa apresentação não modifica os níveis de esteroides sexuais no plasma, apresentando menor risco do que outras formulações²⁰(A).

Recomendação

As manifestações desfavoráveis sobre o perfil lipídico e lipoproteico parecem restritas à via oral, praticamente não ocorrendo com a via parenteral de administração de testosterona.

6. COMO É O COMPORTAMENTO DOS ANDROGÊNIOS NO RISCO DO CÂNCER DE MAMA?

A possível relação da TA com o câncer de mama tem sido lembrada com frequência, ainda que não esteja demonstrada de maneira clara. Algumas evidências de estudos experimentais do uso de androgênios em primatas têm sugerido a possibilidade de plausível proteção mamária²¹(C). Na mesma direção está o fato de que os receptores androgênicos são encontrados em cerca de 50% dos tumores de mama, estando associados a sobrevida maior em pacientes operadas de câncer de mama e com respostas mais favoráveis à hormonioterapia em doença avançada²²(C). A influência da suplementação de estradiol esterificado associado à metiltestosterona foi observada em estudo multicêntrico que envolveu mulheres na pós-menopausa, com idades variando dos 50 aos 79 anos, participantes do *Women's Health Initiative Observational Study* (WHI), por período de seguimento médio de 4,6 anos, evidenciando que as usuárias de estradiol esterificado associado à metiltestosterona (E+T), nas doses de 0,625 mg e 1,25 mg, respectivamente, não tiveram impacto significativo no risco do câncer de mama, apresentando *hazard ratio* HR=1,42 (IC95%: 0,95 a 2,11), sendo que as usuárias que fizeram uso de E+T por tempo superior apresentaram menores índices de câncer de mama²³(A). Em concordância com esse conceito, a tibolona, esteroide sintético com propriedades estrogênicas, progestogênicas e androgênicas, aparentemente

não apresentou efeitos adversos no tecido mamário *in vitro*²⁴(D). Entretanto, estudo de coorte demonstrou RR=1,45 (IC95%: 1,25 a 1,68) para usuárias de tibolona em relação às não usuárias, apesar de se acreditar que as mulheres usuárias de tibolona nesse estudo faziam parte de um grupo selecionado para o uso dessa droga, pois possuíam maiores fatores de risco para câncer de mama²⁵(A).

Os estudos clínicos com terapia exógena de testosterona possuem limitações significativas e ainda são inconclusivos para relacionar o risco ou não ao câncer de mama. A depleção estrogênica e a atividade da aromatase observada na menopausa determinam aumento nos níveis de testosterona livre e isto pode aumentar o risco de câncer de mama^{26,27}(D). Estudo de coorte prospectivo, com seguimento médio de 24 anos de mulheres na pós-menopausa usando diferentes formulações contendo testosterona no *Nurses' Health Study*, e com reavaliação bianual sobre história clínica por meio de questionário, demonstrou consistente elevação no risco de câncer de mama invasivo em usuárias de estrogênio combinado à testosterona²⁸(A).

Recomendação

Frente às evidências atuais, não se recomenda o uso de androgênios em mulheres que possuam fatores de risco pessoais ou familiares associados ao câncer de mama.

7. NO QUE SE BASEIA A DEFINIÇÃO E O DIAGNÓSTICO DA SIA?

Não existe uma definição completamente clara sobre a SIA em mulheres e tampouco se conhece a sua prevalência. Para complicar ainda mais, a maioria dos ensaios laboratoriais

para a dosagem das concentrações plasmáticas de testosterona em mulheres não atende adequadamente a aferição de seus níveis, mormente quando se encontram abaixo da faixa de normalidade ou em seus limites inferiores. O Consenso de Princeton, conferência internacional realizada em 2002 com o propósito de revisar a literatura e avaliar as evidências favoráveis e contrárias à insuficiência androgênica feminina, considerou que a SIA nas mulheres constituía-se num conjunto de sinais e sintomas clínicos na presença de biodisponibilidade diminuída de testosterona e níveis normais de estrogênios²⁹(D).

Os principais sintomas da deficiência androgênica em mulheres são a diminuição da sensação de bem-estar, humor disfórico, fadiga persistente de causa desconhecida, diminuição da libido e da receptividade sexual e do prazer, sintomas vasomotores e diminuição da lubrificação vaginal na menopausa sob estrogênio-terapia adequada, perda de massa óssea e comprometimento da força muscular, rarefação e afinamento dos pelos pubianos. É importante lembrar que o avanço da idade é a causa mais comum de redução dos níveis plasmáticos de testosterona nas mulheres. Outras situações, como ooforectomia, insuficiência adrenal e ovariana, hipopituitarismo, corticoterapia e terapia estrogênica, apesar de menos frequentes, são também causas de insuficiência androgênica³⁰(D).

A Sociedade Norte Americana de Menopausa (NAMS), em 2005, fez as seguintes recomendações a respeito da terapêutica androgênica:

- Mulheres na pós-menopausa com sintomas de insuficiência androgênica, excluídas outras causas, são candidatas a TA;
- Não se recomenda TA desacompanhada de terapêutica estrogênica;
- Não devem ser utilizados testes laboratoriais para o diagnóstico da SIA;
- Antecedendo a TA, é obrigatória a avaliação inicial de lipídeos e da função hepática;
- A TA deve ser administrada em baixas doses e por curto período de tempo;
- A via transdérmica (adesivos, creme e gel) parece ser preferível à via oral;
- Os implantes e as formulações intramusculares apresentam risco de dosagens excessivas;
- Não existem dados de segurança sobre a TA em usuárias em longo prazo;
- Deve haver monitorização dos resultados com base na melhora da sexualidade, do bem-estar e no aparecimento de eventos adversos;
- Deve-se individualizar a terapêutica e respeitar inicialmente as mesmas contraindicações da terapêutica estrogênica;
- A TA não deve ser indicada em pacientes com câncer de mama ou endométrio, doença cardiovascular e doença hepática³¹(D).

Recomendação

A definição e o diagnóstico da SIA estão baseados em consenso, não sendo exclusivos à insuficiência androgênica. O diagnóstico é eminentemente clínico e não depende de comprovação laboratorial.

REFERÊNCIAS

1. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000;343:682-8.
2. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341:1013-20.
3. Sherwin BB, Gelfand MM, Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females (a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause). *Psychosom Med* 1985;47:339-51.
4. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:923-31.
5. Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunzen RH, Lopes P, Ribot C, Rees M, et al. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2006;13:387-96.
6. Lobo RA, Rosen RC, Yang HM, Block B, Van Der Hoop RG. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertil Steril* 2003;79:1341-52.
7. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis SR. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 2003;10:390-8.
8. Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995;21:227-36.
9. Sherwin BB. Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord* 1988;14:177-87.
10. Liesegang P, Romalo G, Sudmann M, Wolf L, Schweikert HU. Human osteoblast-like cells contain specific, saturable, high-affinity glucocorticoid, androgen, estrogen and 1 α , 25-dihydroxycholecalciferol receptors. *J Androl* 1994;15:194-9.
11. Raisz LG, Wiita B, Artis A, Bowen A, Schwartz S, Trahiotis M, 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.
12. Bodo M, Venti Donti G, Becchetti E, Pezzetti F, Paludetti G, Donti E, et al. Effects of steroids on human normal and otosclerotic osteoblastic cells (in-

- fluence on thymidine and leucine uptake and incorporation). *Cell Mol Biol* 1991;37:597-606.
13. Passeri M, Pedrazzoni M, Pioli G, Butturini L, Ruys AH, Cortenraad MG. Effects of nandrolone decanoate on bone mass in established osteoporosis. *Maturitas* 1993;17:211-9.
 14. Barrett-Connor E. Efficacy and safety of estrogen/androgen therapy (menopausal symptoms, bone, and cardiovascular parameters). *J Reprod Med* 1998;43:746-52.
 15. Davis SR, Tran J. Testosterone influences libido and well being in women. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:33-7.
 16. Hoeger KM, Guzick DS. The use of androgens in menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:883-94.
 17. Slater CC, Souter I, Zhang C, Guan C, Stanczyk F, Mishell DR. Pharmacokinetics of testosterone after percutaneous gel or buccal administration. *Fertil Steril* 2001;76:32-7.
 18. 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;165:1582-9.
 19. Leão LM, Duarte MP, Silva DM, Bahia PR, Coeli CM, Farias ML. Influence of methyltestosterone postmenopausal therapy on plasma lipids, inflammatory factors, glucose metabolism and visceral fat: a randomized study. *Eur J Endocrinol* 2006;154:131-9.
 20. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause* 2009;16:897-906.
 21. Zhou J, Ng S, Adesanya-Famuiya O, Anderson K, Bondy CA. Testosterone inhibits estrogen-induced mammary epithelial proliferation and suppresses estrogen receptor expression. *FASEB J* 2000;14:1725-30.
 22. Recchione C, Venturelli E, Manzari A, Cavalleri A, Martinetti A, Secreto G. Testosterone, dihydrotestosterone and oestradiol levels in postmenopausal breast cancer tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;52:541-6.
 23. Ness RB, Albano JD, McTiernan A, Cauley JA. Influence of estrogen plus testosterone supplementation on breast cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:41-6.
 24. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:231-8.
 25. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
 26. Somboonporn W, Davis SR; National Health and Medical Research Council. Testosterone effects on the breast: implications

- for testosterone therapy for women. *Endocr Rev* 2004;25:374-88.
27. Somboonporn W, Davis SR. Postmenopausal testosterone therapy and breast cancer risk. *Maturitas* 2004;49:267-75.
28. Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz GA. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006;166:1483-9.
29. 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;77:660-5.
30. Braunstein GD. Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 4):S94-9.
31. North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2005;12:496-511.