

Patrícia Taranto

**TESTOSTERONA TÓPICA EM BAIXA DOSE (3MG/ML):
avaliação de eficácia e efeito da suplementação nos níveis de
estradiol por espectrometria de massa em pacientes com câncer de
mama em uso de supressão ovariana e inibidor de aromatase**

Dissertação apresentada à Faculdade
Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

São Paulo

2023

Patrícia Taranto

**TESTOSTERONA TÓPICA EM BAIXA DOSE (3MG/ML):
avaliação de eficácia e efeito da suplementação nos níveis de
estradiol por espectrometria de massa em pacientes com câncer de
mama em uso de supressão ovariana e inibidor de aromatase**

Dissertação apresentada à Faculdade
Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Schwartsman

São Paulo

2023

Taranto, Patrícia

Testosterona tópica em baixa dose (3mg/mL) : avaliação de eficácia e efeito da suplementação nos níveis de estradiol por espectrometria de massa em pacientes com câncer de mama em uso de supressão ovariana e inibidor de aromatase / Patrícia Taranto. -- São Paulo, 2023.
viii, 19 f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Low-dose topical testosterone gel (3mg/ml): evaluation of efficacy and effect of supplementation on estradiol levels by liquid chromatography mass spectrometry in patients with breast cancer on treatment with ovarian suppression and aromatase inhibitor.*

1. Neoplasias de mama. 2. Menopausa. 3. Libido. 4. Testosterona. 5. Anastrozol.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Luciano Cesar Pontes de Azevedo

Patrícia Taranto

**TESTOSTERONA TÓPICA EM BAIXA DOSE (3MG/ML):
avaliação de eficácia e efeito da suplementação nos níveis estradiol
por espectrometria de massa em pacientes com câncer de mama em
uso de supressão ovariana e inibidor de aromatase**

Presidente da banca: Prof. Dr. Gustavo Schvartsman

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Dr. Sergio Daniel Simon

Dr. Eduardo Zlotnik

Prof. Dr. Silvio Eduardo Bromberg

Membros suplentes:

Dr. Fernando Moura Silva

Prof. Dr. Paulo Vidal Campregher

Aprovada em: 20/07/2023.

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer ao meu orientador Prof. Dr. Gustavo Schwartsman por me apoiar e tornar viável a realização desse projeto com muita parceria e auxílio durante todo o processo.

Em seguida, faço agradecimento especial ao Dr. Buzaid com quem tive a honra de trabalhar no Hospital Israelita Albert Einstein e que foi idealizador e maior incentivador desse projeto, sendo diariamente uma pessoa na qual me espelho e me inspiro todos os dias. Ao Dr. Alessandro Leal que me introduziu a realidade da medicina de precisão e sempre me incentivou para o crescimento profissional com apoio fundamental para que esse projeto fosse viabilizado.

Agradeço imensamente também ao AMIGOHO pela confiança e financiamento do projeto, tornando-o desse modo possível de ser realizado.

À minha família, meus pais Mirian e Maurice, minha irmã Priscila, minha filha Tali e meu marido Guilherme, agradecimento eterno pelo apoio e parceria diários, por serem meus alicerces e meu porto seguro para o meu crescimento pessoal e profissional ao longo de toda a minha vida.

Aos meus professores que me acompanharam durante o desenvolvimento profissional e com quem sempre tive a oportunidade de aprender e me estimular ao longo da carreira.

Aos oncologistas encaminhadores das pacientes que participaram do estudo, em especial ao Dr. Fernando Maluf, Dr. Rafael Kaliks e novamente Dr. Buzaid que apoiaram, confiaram e acreditaram no projeto.

Ao Centro de Oncologia e Hematologia Einstein Família Dayan – Daycoval do Hospital Israelita Albert Einstein, como instituição e como parceiros profissionais que lá atuam, que me deram oportunidades, apoio e confiança por tornar possível e viável o desenvolvimento científico em meio ao trabalho assistencial.

Por último, a todos os meus pacientes pela confiança e carinho de sempre, em especial as pacientes que participaram do estudo pela disponibilidade, seriedade e credibilidade que deram ao projeto.

Sumário

Agradecimentos.....	v
Lista de abreviaturas	vii
Resumo	viii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	3
2 MÉTODOS	4
2.1 População e amostra.....	4
2.1.1 Critérios de inclusão	4
2.1.2 Critérios de exclusão	4
2.1.3 Desenho do estudo.....	5
2.1.4 Análise estatística e tamanho amostral	6
2.1.4.1 Planejamento de métodos estatísticos	6
2.1.4.2 Estimativa de tamanho de amostra	7
3 RESULTADOS	8
3.1 Segurança	10
3.2 Eficácia	10
4 DISCUSSÃO	13
5 CONCLUSÕES	16
6 ANEXOS.....	17
7 REFERÊNCIAS	18
Abstract	

Lista de abreviaturas

E2	Estradiol por espectrometria de massa
EM	Espectrometria de massa
FSFI	<i>Female Sexual Function Index</i>
IA	Inibidor de aromatase
SLR	Sobrevida livre de recidiva
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Resumo

Introdução: Pacientes na pré-menopausa com câncer de mama com receptor hormonal positivo de alto risco são tratadas com supressão ovariana e inibidor de aromatase. Essa combinação resulta em efeitos adversos, como disfunção sexual e perda de libido.

Objetivos: Avaliar a eficácia e o efeito nos níveis de estradiol por espectrometria de massa e com uso de baixas doses de testosterona tópica no controle dos sintomas secundários a hormonioterapia.

Métodos: Estudo piloto, com 29 pacientes na pré-menopausa, em supressão ovariana e inibidor de aromatase. Desfecho primário é o efeito do tratamento nos níveis de estradiol sérico mensurado por espectrometria de massa basal e durante os 3 meses do uso da medicação e o desfecho secundário é a avaliação de impacto nos sintomas sexuais medidos pelo questionário *Female Sexual Function Index*, cujo score varia entre 2 e 36. **Resultados:** Foram avaliadas 29 pacientes. Vinte e duas pacientes (75%) completaram os 3 meses de tratamento e 7 descontinuaram ao longo do protocolo. Uma foi excluída após a primeira visita por estar em período pós-menopausa, uma apresentou reação alérgica leve e cinco interromperam o tratamento ao longo dos 3 meses principalmente por dificuldades logísticas relacionadas principalmente a pandemia da COVID-19. A média de idade das participantes foi de 40,7 anos; 76,2% teve doença localizada ou localmente avançada e 10% doença metastática. Todas as pacientes mantiveram valor de estradiol em níveis de supressão em todas as medidas. Foi observada melhora no score total do *Female Sexual Function Index*, de 11,7 para 19,1 no terceiro mês de tratamento ($p < 0,001$), com melhora significativa observada entre o segundo e o terceiro mês. Em relação aos domínios do questionário avaliados isoladamente, desejo, excitação, lubrificação, orgasmo e satisfação também apresentaram melhora significativa ao longo dos 3 meses do protocolo e, em relação a dor, não observamos alteração evolutiva significativa. **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que a reposição de testosterona tópica em baixa dose (3mg/mL) não aumenta os níveis séricos de estradiol por espectrometria de massa e significativamente melhora os sintomas sexuais em pacientes com câncer de mama em uso de supressão ovariana e inibidor de aromatase.

Descritores: Neoplasias de mama; Menopausa; Libido; Testosterona; Anastrozol

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tumor de maior incidência em mulheres em todo o mundo. No subtipo receptor hormonal-positivo, o principal tratamento da doença em estágios I-III é feito com cirurgia, podendo ser complementada com quimioterapia e/ou radioterapia, seguido de tratamento com hormonioterapia, em especial com inibidores de aromatase (IA) e tamoxifeno por pelo menos 5 anos.⁽¹⁾ Na doença em estágio IV, grande parte do tratamento é feito com hormonioterapia exclusiva. Em pacientes na pré-menopausa com alto risco de recorrência, o tratamento padrão consiste de supressão ovariana para bloqueio de produção hormonal pela via gonadal em combinação com tamoxifeno ou IA. A adição de supressão ovariana resultou em aumento na sobrevida livre de recidiva (SLR) em 5 anos.⁽²⁾

Apesar do benefício relacionado ao tratamento, o uso de IA aumenta a frequência de efeitos colaterais hormonais, levando à piora do ressecamento vaginal, perda de libido e outros sintomas que afetam significativamente a qualidade de vida.⁽³⁾ Esses sintomas costumam ser ainda mais acentuados em mulheres na pré-menopausa tratadas com supressão ovariana⁽⁴⁾ com a indução de uma menopausa química abrupta.

O tratamento da atrofia vaginal e perda de libido ainda permanece um grande desafio. A reposição com testosterona sistêmica também pode conferir riscos, uma vez que é convertida em estradiol pela ação da enzima aromatase.⁽⁵⁾ Entretanto, na vigência de um IA, esse risco pode ser mitigado. A segurança do uso de testosterona intravaginal foi avaliada em mulheres com câncer de mama,⁽⁵⁾ sem observação de elevação do estradiol sérico durante o tratamento.⁽⁶⁾ A melhora associada à sua aplicação, entretanto, restringe-se à ação local, como atrofia vaginal, sem impacto significativo nos efeitos sistêmicos da supressão ovariana, como libido, fogachos, alterações metabólicas, de sono e irritabilidade. O uso de estriol intravaginal em baixa dose (0,005%) também foi avaliado em mulheres com câncer de mama em tratamento adjuvante e uso de IA, com evidência de segurança nessa reposição uma vez que não houve detecção do aumento do nível sérico do estradiol e nem dos níveis hormonais de FSH e LH nas pacientes tratadas.⁽⁷⁾ Porém, o benefício também se limita à área de aplicação local. Ainda, a metodologia utilizada para análise de níveis séricos de estradiol não foi homogênea entre os estudos, o que limita a sensibilidade dos métodos para detecção de baixas concentrações de estradiol.

Hoje, sabe-se que a mensuração dos níveis de estradiol nessas pacientes deve ser feita, idealmente, por espectrometria de massa (EM). Essa técnica é ultrasensível e ainda confere resultados mais fidedignos por não haver interferência nem interação de outras moléculas na dosagem, como por exemplo a biotina, gerando resultados mais precisos. É, portanto, a técnica de escolha para avaliar pacientes com câncer de mama sob tratamento com supressão ovariana associada a IA.⁽⁸⁾

Reposição hormonal em mulheres com sintomas de deficiência hormonal sem câncer de mama é frequentemente utilizada, podendo ser feita a base de estrógenos, progestágenos ou com testosterona. Porém, existe uma preocupação de como a suplementação de hormônios afeta o risco de desenvolvimento de câncer de mama. Historicamente, a reposição hormonal com agentes estrogênicos ou progestágenos em pacientes saudáveis foi relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento da doença após pelo menos 5 anos de tratamento, com índices dobrados com 10 anos de uso e maior risco relacionado a reposição combinada em relação a reposição apenas de estrogênicos.⁽⁹⁾ Por outro lado, a reposição com testosterona se mostrou efetiva na melhora de sintomas de deficiência hormonal, sem aumento de risco de desenvolvimento de câncer de mama também em mulheres previamente saudáveis.⁽¹⁰⁾

Já em pacientes que já possuem o diagnóstico o estudo HABITS, publicado em 2004 e interrompido precocemente pelos resultados alarmantes, mostrou que, após seguimento de 2 anos, houve aumento em mais de 2 vezes do risco de recorrência do câncer de mama em mulheres que receberam reposição hormonal com compostos a base de estrogênio e progestágeno.⁽¹¹⁾ O estudo Stockholm também avaliou reposição hormonal em um cenário semelhante e foi interrompido por conta dos resultados do HABITS. Entretanto, em sua atualização, não foram demonstradas taxas de recorrências tão elevadas quanto as encontradas no estudo HABITS.⁽¹²⁾ Ainda em relação a tratamento hormonal em pacientes com câncer de mama, o estudo LIBERATE avaliou o uso da tibolona em melhora dos sintomas vasomotores causados pela hormonioterapia.⁽¹³⁾ Nesse estudo, apesar de melhora dos sintomas, houve aumento significativo da recorrência de câncer de mama nas pacientes que usaram a medicação.

Em relação à testosterona, dados demonstram a segurança de sua reposição por via tópica intravaginal,^(5,6) mas a literatura é escassa em relação a reposição sistêmica. Mais recentemente, um estudo longitudinal realizado na Dinamarca avaliou pacientes na pós-menopausa com câncer de mama luminal que receberam ou

não tratamento hormonal adjuvante e que usaram algum tipo de reposição hormonal sistêmico ou vaginal. Esse estudo mostrou, principalmente em relação à reposição vaginal, um aumento de 16% no risco de recorrência do câncer de mama em 10 anos, sem impacto estatisticamente significativo na mortalidade dessas mulheres. Apesar de não especificar exatamente qual a reposição hormonal utilizada, em subanálise do estudo, quem fazia tratamento adjuvante com o IA teve maior recorrência em comparação a quem usou tamoxifeno.⁽¹⁴⁾ Não encontramos, porém, até o presente momento, estudos que confirmem com segurança a ausência de níveis sistêmicos de estradiol ao se fazer a suplementação de testosterona por aplicação tópica, com absorção sistêmica, nesse grupo de pacientes.

1.1 Objetivos

1. Avaliar o efeito da suplementação de testosterona tópica em baixa dose (3mg/mL) nos níveis séricos de estradiol aferidos por espectrometria de massa em pacientes pré-menopausadas com câncer de mama em uso de supressão ovariana e inibidor de aromatase;
2. Avaliar eficácia em melhora de sintomas sexuais como libido e ressecamento vaginal com uso de testosterona tópica.

2 MÉTODOS

2.1 População e amostra

Trata-se de estudo de intervenção prospectivo, de braço único, piloto com avaliação de 29 pacientes pré-menopáusicas com câncer de mama hormônio-positivo, em tratamento com supressão ovariana e IA que foram avaliadas no Centro de Oncologia e Hematologia Einstein Família Dayan – Daycoval do Hospital Israelita Albert Einstein. A escolha da seleção por apenas mulheres pré-menopáusicas decorreu da maior sintomatologia sentida pelas pacientes durante o bloqueio hormonal em relação às pós-menopáusicas. O projeto foi submetido e aprovado nas plataformas do SGPP (Nº do projeto SGPP: 3938-19) e CAAE do hospital (Nº CAAE: 25609719.5.0000.007) e contou com apoio financeiro do AMIGOH para a realização.

2.1.1 Critérios de inclusão

- Mulheres;
- Pré-menopausadas;
- Pacientes com câncer de mama hormônio-positivo em tratamento adjuvante ou metastático com supressão ovariana e IA há pelo menos 3 meses com sintomas relacionados a hormonioterapia;
- Níveis de E2 basal <2,7pg/mL.

2.1.2 Critérios de exclusão

- Apresentar contra indicação ou hipersensibilidade para uso de testosterona tópica;
- Apresentar distúrbio psiquiátrico previamente conhecido;
- Abuso de álcool ou drogas ilícitas;
- Uso de antidepressivos ou alguma outra droga que possa influenciar na disfunção sexual que tenha sido iniciada em até 3 meses do início da inclusão da paciente no protocolo;

- Uso de outras medicações contendo qualquer tipo de hormônio ou *laser* intravaginal nos últimos 15 dias antes da paciente iniciar o protocolo.

2.1.3 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo piloto, de braço único, prospectivo, intervencionista, que tem por objetivo avaliar o efeito do uso tópico de testosterona em relação à elevação de níveis de estradiol (Figura 1). O tratamento consiste em aplicações de testosterona tópica na forma de gel, na dose de 1 *pump* (corresponde a 1mL com 3mg de testosterona), aplicada uma vez ao dia sobre a pele da face interna da coxa, durante 12 semanas. A segurança é aferida por meio de mensurações mensais de E2 durante o período do tratamento. Valores de E2 <2,72pg/mL são considerados adequados e seguros para continuidade do tratamento. Além disso, foram avaliadas possíveis mudanças dos sintomas sexuais como libido a partir do questionário *Female Sexual Function Index* (FSFI). Este é um questionário validado para o português, que apresenta 19 questões, com respostas que variam de 0 a 5 de modo crescente em relação a função questionada, com o objetivo de verificar a função sexual da mulher nas últimas 4 semanas principalmente em relação a resposta sexual feminina em 6 principais domínios: desejo sexual, excitação sexual, lubrificação vaginal, orgasmo, satisfação sexual e dor⁽¹⁵⁾ (Anexo 1). Esse questionário gera um score final que varia de 2 a 36 em que, quanto maior a pontuação, melhor a percepção da função sexual da paciente avaliada pelos domínios citados (Tabela 1). As pacientes responderam ao questionário FSFI e coletaram estradiol sérico por EM em cada visita. As visitas programadas para cada paciente foram distribuídas da seguinte maneira: a primeira visita (visita 1) para entrevista de inclusão e explicação do protocolo/aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e visitas com intervalo de 1 mês cada, para aplicação de questionário FSFI de linha de base, avaliação de estradiol por EM e reaplicação do questionário (visitas 2-4), juntamente com questionamento em relação a evolução dos sintomas da hormonioterapia e possíveis efeitos colaterais da aplicação. Após o recrutamento das pacientes, os questionários foram analisados, juntamente com o resultado dos testes de E2. Pacientes com mensuração de E2 >2,72pg/mL em pelo menos 2 aferições durante o tratamento com reposição de testosterona seriam excluídas do estudo. Caso esse aumento ocorresse em mais de 5% do total das pacientes

recrutadas, o estudo seria interrompido. As pacientes participantes assinaram o TCLE no início do recrutamento e o estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein.

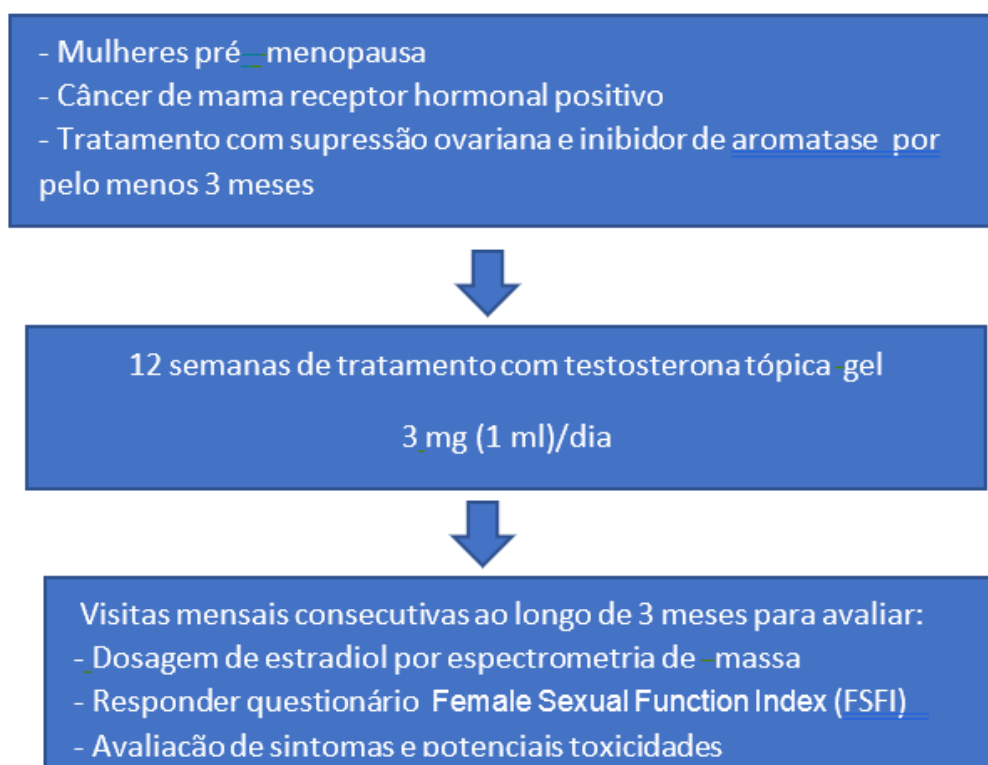


Figura 1. Desenho do estudo

2.1.4 Análise estatística e tamanho amostral

2.1.4.1 Planejamento de métodos estatísticos

As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e porcentagens e as variáveis numéricas por médias e desvio-padrão, ou medianas e quartis, além dos valores mínimos e máximos.⁽¹⁶⁾ As distribuições das variáveis numéricas foram estudadas por meio de gráficos histogramas e *boxplots* e pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk.⁽¹⁷⁾ Para investigar variações no escore do instrumento FSFI entre as visitas, foi ajustado um modelo de equações de estimação generalizada com distribuição Tweedie e estrutura de correlação autorregressiva de ordem 1⁽¹⁶⁾ com resultados apresentados por médias estimadas, intervalos de 95% de confiança e valor-*p* para as comparações com o valor na visita 1. As análises foram realizadas com auxílio

do programa SPSS e considerando nível de significância de 5%. Os dados foram coletados conforme apresentado no artigo de Pacagnella et al.,⁽¹⁸⁾ já com as questões 17, 18 e 19 invertidas, a pontuação dos escores também foi calculada de acordo com as recomendações do artigo, conforme segue:

Tabela 1. Cálculo dos escores de função sexual

Escore	Fórmula	Valor mínimo	Valor máximo
Desejo	0,6*soma (f01, f02)	1,2	6
Excitação	0,3*soma (f03, f04, f05, f06)	0	6
Lubrificação	0,3*soma (f07, f08, f09, f10)	0	6
Orgasmo	0,4*soma (f11, f12, f13)	0	6
Satisfação	0,4*soma (f14, f15, f16)	0,8	6
Dor	0,4*soma (f17, f18, f19)	0	6
Total	Soma (desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação, dor)	2,0	36

No artigo não é citado um escore total, no entanto mantivemos este pois estava calculado no banco pela pesquisadora.

2.1.4.2 Estimativa de tamanho de amostra

O estudo foi conduzido em uma amostra de conveniência composta por 29 mulheres. Nenhum cálculo formal de tamanho amostral foi realizado por se tratar de um estudo piloto para avaliação do efeito do uso de testosterona tópica em baixa dose (3mg/mL) nos níveis de E2.

3 RESULTADOS

Vinte e nove pacientes foram incluídas, das quais 22 concluíram os 3 meses de tratamento. Uma foi excluída após uma visita após constatação de estar em período pós-menopausa, uma interrompeu tratamento por reação alérgica leve e cinco interromperam o tratamento ao longo dos 3 meses principalmente por dificuldades logísticas relacionadas principalmente a pandemia da COVID-19 (Figura 2).

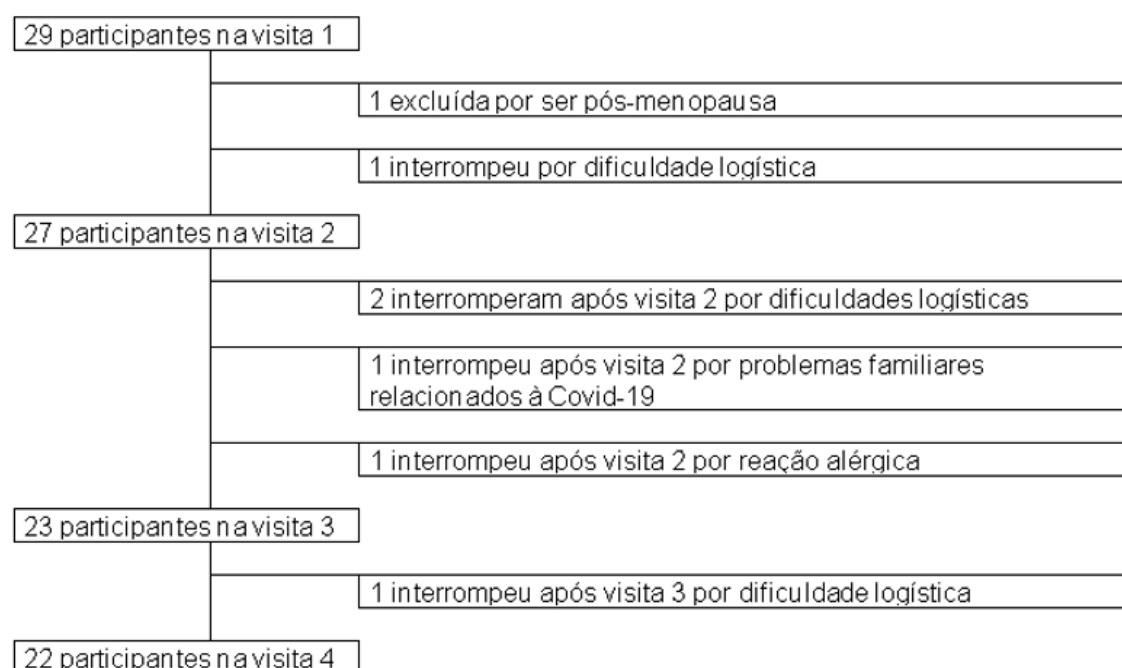


Figura 2. Participantes do estudo ao longo das visitas

A idade das participantes variou entre 30,7 e 51,4 anos, com média de 40,7 anos. O estágio T mais frequente foi T2 (46,2%) e o estágio linfonodal N1a (30,8%). Três pacientes tinham doença metastática (Tabela 2). Quanto às características do tratamento, 22 (84,6%) receberam quimioterapia adjuvante e 21 (80,8%) receberam radioterapia adjuvante. O esquema mais comum de hormonioterapia foi Goserelina + Exemestano, em 14 casos (53,8%).

Tabela 2. Características das participantes e do tratamento

Dados demográficos		
Idade (anos)		
Média (desvio-padrão)		40,7 (6,2)
Mínimo - Máximo		30,7 - 51,4
Tamanho do tumor, n (%)		
1 ^a		2 (7,7)
1b		3 (11,5)
1c		3 (11,5)
2		12 (46,2)
3		5 (19,2)
X		1 (3,8)
Número de linfonodos acometidos, n (%)		
0		5 (19,2)
0(i+)		1 (3,8)
1mi		3 (11,5)
1 ^a		8 (30,8)
1b		4 (15,4)
2 ^a		3 (11,5)
2b		1 (3,8)
X		1 (3,8)
Presença ou não de metástases, n (%)		
Não		23 (88,5)
Sim		3 (11,5)
Cirurgia, n (%)		
Sim		25 (96,2)
Não		1 (3,8)
Recebeu quimioterapia adjuvante, n (%)		
Sim		22 (84,6)
Não		4 (15,4)
Esquema de quimioterapia adjuvante, n (%)		
ACdd + T		10 (45,5)
TC x 6		5 (22,7)
AC + T		1 (4,5)
Outro		6 (27,3)
Total		22 (100,0)
Se outro esquema, qual? n (%)		
ddEC-T		1 (16,7)
EC-T		1 (16,7)
Taxol-->FEC		1 (16,7)
TCH		1 (16,7)
TCH x6		1 (16,7)
TCHP adjuvante		1 (16,7)
Total		6 (100,0)
Esquema de hormonioterapia, n (%)		
Goserelina + exemestano		14 (53,8)
Goserelina + letrozol		9 (34,6)
Goserelina + tamoxifeno		1 (3,8)

continua...

...continuação

Goserelina + exemestano	1 (3,8)
Goserelina + palbociclibe + anastrozol	1 (3,8)
Letrozol	1 (3,8)
Recebeu radioterapia adjuvante, n (%)	
Sim	21 (80,8)
Não	5 (19,2)

n=29.

3.1 Segurança

Todas as 29 pacientes avaliadas tiveram o valor de E2 <2,7pg/mL durante os 3 meses de tratamento ao longo das três mensurações.

3.2 Eficácia

Observamos acréscimo significativo nos valores de FSFI ao longo do tempo; com diferenças significativas a partir da visita 3, o valor médio estimado na visita 1 foi de 11,7, passando a ser 16,3 na visita 3 e 19,1 na visita 4 (Figura 3).

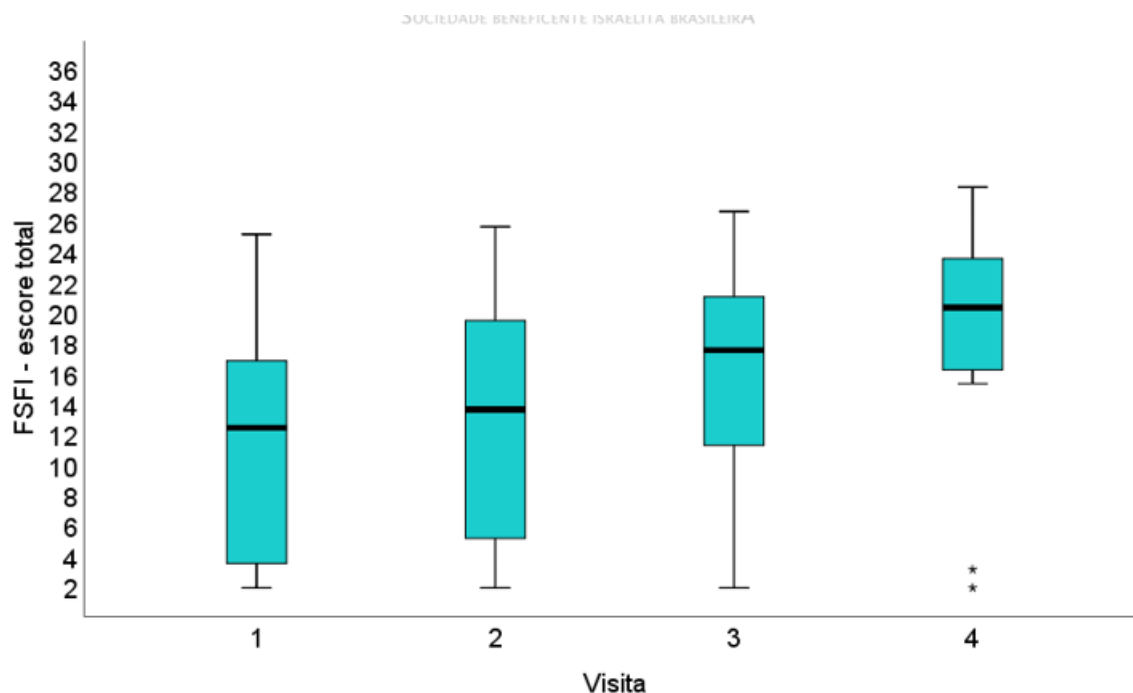


Figura 3. Descrição do escore *Female Sexual Function Index* total ao longo das visitas

Os modelos ajustados para avaliar a evolução dos escores de função sexual mostram que, para desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e escore total FSFI há um acréscimo significativo em relação à visita 1 a partir da visita 3. Para dor, não observamos evidências de alteração significativa em relação à visita 1 (Figura 4, Tabela 3).

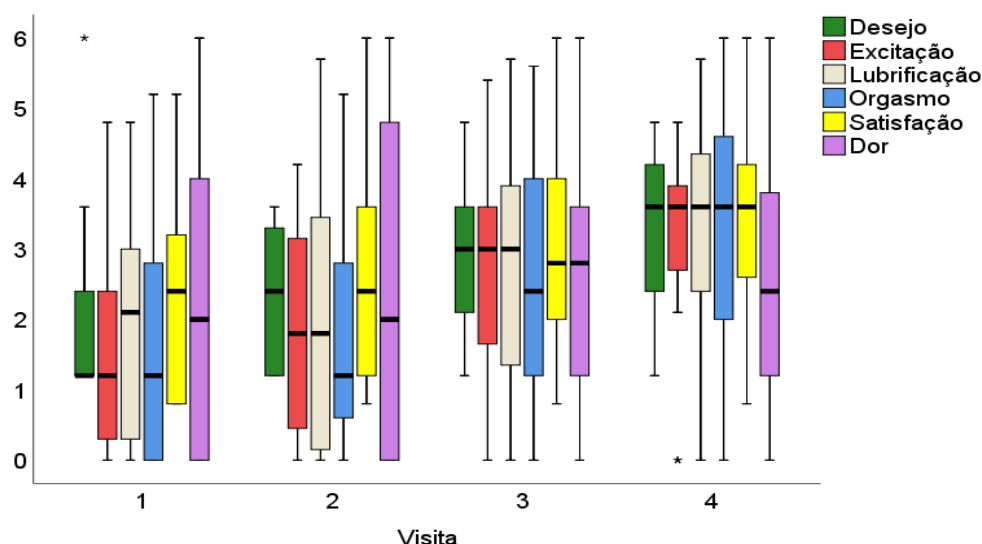


Figura 4. Descrição dos escores dos domínios de *Female Sexual Function Index* ao longo das visitas

Tabela 3. Evolução das medidas de função sexual ao longo das visitas

	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Desejo				
Média*	1,9 (1,5; 2,3)	2,3 (2,0; 2,7)	2,8 (2,4; 3,2)	3,3 (2,8; 3,7)
Valor-p**	Referência	0,063	0,001	<0,001
Excitação				
Média*	1,6 (1,1; 2,1)	1,9 (1,4; 2,4)	2,6 (2,1; 3,1)	3,1 (2,6; 3,6)
Valor-p**	Referência	0,101	<0,001	<0,001
Lubrificação				
Média*	1,9 (1,3; 2,4)	2,1 (1,4; 2,8)	2,8 (2,1; 3,5)	3,2 (2,6; 3,8)
Valor-p**	Referência	0,487	0,018	<0,001
Orgasmo				
Média*	1,6 (1,0; 2,2)	1,9 (1,3; 2,5)	2,5 (1,8; 3,1)	3,2 (2,4; 4,0)
Valor-p**	Referência	0,172	0,001	<0,001
Satisfação				
Média*	2,4 (1,9; 2,9)	2,6 (2,0; 3,2)	3,2 (2,6; 3,7)	3,5 (2,8; 4,1)
Valor-p**	Referência	0,566	0,003	0,009
Dor				
Média*	2,3 (1,5; 3,0)	2,4 (1,6; 3,2)	2,5 (1,8; 3,2)	2,9 (2,1; 3,6)
Valor-p**	Referência	0,736	0,588	0,244
FSFI total				

continua...

...continuação

Média*	11,7 (9,1; 14,3)	13,1 (10,4; 15,9)	16,3 (13,7; 18,9)	19,1 (16,3; 21,9)
Valor-p**	Referência	0,190	<0,001	<0,001

*Médias e intervalos de confiança estimados pelos modelos mistos (IC 95%). **Valor-p para comparações em relação à visita 1. FSFI: *Female Sexual Function Index*.

3.3 Toxicidade

Quanto aos efeitos adversos ao longo do tratamento, observamos pilificação em cinco participantes (17,2%), sendo uma participante na visita 2, cinco na visita 3 e quatro na visita 4. Observamos alteração/reação de pele em três participantes (10,3%), sendo três na visita 2 e nenhuma nas visitas 3 e 4. Além disso, observamos alteração de humor em oito participantes (27,6%), sendo um caso nas visitas 2, 3 e 4, cinco somente na visita 2, um caso somente na visita 3 e um caso somente na visita 4. As porcentagens foram calculadas sobre o total de 29 participantes iniciais. Todas as alterações relatadas foram consideradas como leves (grau 1) pelas pacientes.

4 DISCUSSÃO

Pacientes em tratamento de câncer de mama com supressão ovariana e IA apresentam efeitos colaterais hormonais bastante significativos decorrentes da queda hormonal, como ressecamento vaginal e perda de libido.⁽³⁾ A maioria das pacientes do estudo apresentam tumores localizados ou localmente avançados e fizeram quimioterapia e radioterapia adjuvante. O estudo se mostrou seguro em relação à reposição tópica de testosterona em gel, com níveis de E2 mensurados ao longo dos 3 meses de tratamento indetectáveis em todas as pacientes ao longo do protocolo. Além disso, os dados mostram ganho significativo em melhora nos sintomas de satisfação sexual de maneira contínua ao longo do tratamento, sendo estatisticamente significativo entre o segundo e terceiro mês de reposição. Essa informação foi confirmada pelo aumento do escore total de pontuação do FSFI com benefício estatisticamente significativo praticamente em todos os domínios avaliados pelo questionário.

Em nosso estudo, optamos pela reposição hormonal apenas com testosterona tópica (com absorção sistêmica) para avaliar uma forma de tratamento para os sintomas sistêmicos associados ao bloqueio hormonal do tratamento do câncer de mama sem estrógenos e progestágenos, devido aos potenciais riscos associados a esses agentes. Por este motivo, as pacientes necessariamente deveriam estar em uso de IA como tratamento para o câncer de mama, com a finalidade de evitar a conversão de testosterona em estradiol através da enzima aromatase.⁽¹⁹⁾

O uso do IA como tratamento hormonal dessas pacientes bloqueia a conversão de testosterona em estradiol, limitando o aumento do risco de recorrência relacionada ao potencial aumento de estradiol circulante. Por esse motivo, realizamos as mensurações mensais de estradiol para assegurar que seus níveis séricos de fato não se elevam. Em todas as pacientes, a dosagem de estradiol se manteve suprimida ao longo do tratamento com reposição de testosterona, inferindo, dessa forma, a provável não-conversão de testosterona em estradiol.

Dessa forma, a testosterona em dose baixa aplicada na raiz da coxa potencialmente consegue atingir absorção necessária para não só benefício local em relação a ressecamento vaginal, mas também potencial efeito em libido, que é um sintoma muito comum e de difícil manejo nas pacientes em tratamento hormonal. A

aplicação se mostrou de fácil posologia e administração, com apenas uma paciente descontinuando o tratamento por uma dermatite leve e revertida.

Entre as pacientes avaliadas, tivemos um percentual pequeno de desistência do tratamento principalmente por conta de dificuldades logísticas e de avaliação ambulatorial necessária para preenchimento do questionário e retirada da testosterona. Esse percentual ocorreu principalmente pelo fato de a maior parte do estudo ter acontecido ao longo da pandemia de COVID-19, cujo cenário trouxe apreensão às pacientes sobre ir ao hospital, além das próprias restrições impostas pelo isolamento de pessoas contaminadas e contactantes. Além disso, uma paciente apresentou recidiva local do tumor de mama no último mês de tratamento, com necessidade de abordagem cirúrgica seguida de tratamento sistêmico. Essa paciente teve todas as mensurações de E2 $<2,7\text{pg/mL}$ ao longo do tratamento e já estava em acompanhamento de possível lesão suspeita meses antes de entrar no protocolo, de forma que sua recidiva não foi associada ao uso do tratamento.

Apesar dos resultados positivos em relação a segurança da reposição de testosterona e o ganho significativo em incremento nos valores totais e dos principais domínios avaliados pelo FSFI durante o tratamento, nosso estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, o número de pacientes tratadas é pequeno, pelo formato piloto do estudo para determinação de segurança relativa aos níveis séricos de estradiol. Segundo, o tempo de seguimento é curto para avaliação de possíveis recorrências e benefício de longo prazo, uma vez que foram tratadas durante o protocolo por apenas 3 meses. Terceiro, a ausência de Grupo Placebo impede uma análise formal em relação aos possíveis benefícios do efeito do medicamento. Entretanto, os dados encontrados justificam a realização de um estudo maior com cegamento das participantes e presença de Grupo Controle tratado com gel placebo. Quarto, nosso estudo não realizou a mensuração também de testosterona sérica para avaliação de farmacocinética e farmacodinâmica, por limitações de logística e custos. Por último, a avaliação do estudo focou no âmbito da qualidade de função sexual das pacientes, não incluindo questionários validados para os outros domínios de qualidade de vida que podem estar relacionados à supressão hormonal. Não obstante, o desfecho primário do estudo foi atingido e com resultados promissores relacionados à melhora dos sintomas.

Os resultados obtidos no estudo justificam a realização de outros protocolos em maior escala avaliando o papel desse tratamento na melhora de qualidade

de vida de pacientes com câncer de mama e segurança em relação a níveis hormonais e recidiva de câncer de mama potencialmente no longo prazo.

5 CONCLUSÕES

1. Nossos dados demonstram manutenção dos níveis séricos indetectáveis de estradiol durante os 3 meses de uso da testosterona tópica;
2. O estudo sugere também eficácia em melhora dos sintomas sexuais como libido e ressecamento vaginal em pacientes com câncer de mama em tratamento com supressão ovariana a inibidor de aromatase.

6 ANEXOS

Anexo 1. Questionário *Female Sexual Function Index*

INSTRUÇÕES					
Este questionário pergunta sobre sua vida sexual durante as últimas 4 semanas. Por favor, responda às questões de forma mais honesta e clara possível.					
Suas respostas serão mantidas em absoluto sigilo. Para responder as questões use as seguintes definições:					
Atividade sexual pode incluir afagos, carícias preliminares, masturbação ("punheta"/"sirínica") e ato sexual.					
Ato sexual é definido quando há penetração (entrada) do pênis na vagina.					
Estímulo sexual inclui situações como carícias preliminares com um parceiro, auto-estimulação (masturbação) ou fantasia sexual (pensamentos).					
ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA POR PERGUNTA					
Desejo sexual ou interesse sexual é um sentimento que inclui querer ter atividade sexual, sentir-se receptiva a uma iniciativa sexual de um parceiro(a) e pensar ou fantasiar sobre sexo.					
Excitação sexual é uma sensação que inclui aspectos físicos e mentais. Pode incluir sensações como calor ou inchaço dos genitais, lubrificação (sentir-se molhada/"vagina molhada"/"tesão vaginal"), ou contrações musculares.					
PERGUNTAS					
1- Nas últimas 4 semanas com que frequência (quantas vezes) você sentiu desejo ou interesse sexual?	8- Nas últimas 4 semanas, como você avalia sua dificuldade em ter lubrificação vaginal (ficar com a vagina "molhada") durante o ato sexual ou atividades sexuais?	14- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com a proximidade emocional entre você e seu parceiro(a) durante a atividade sexual?			
Padrão de resposta: A	Padrão de resposta: D	Padrão de resposta: E			
2- Nas últimas 4 semanas como você avalia o seu grau de desejo ou interesse sexual?	9- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você manteve a lubrificação vaginal (ficou com a vagina "molhada") até o final da atividade ou ato sexual?	15- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com o relacionamento sexual entre você e seu parceiro(a)?			
Padrão de resposta: B	Padrão de resposta: A	Padrão de resposta: E			
3- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você se sentiu sexualmente excitada durante a atividade sexual ou ato sexual?	10- Nas últimas 4 semanas, qual foi sua dificuldade em manter a lubrificação vaginal (vagina "molhada") até o final da atividade ou ato sexual?	16- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com sua vida sexual de um modo geral?			
Padrão de resposta: A	Padrão de resposta: D	Padrão de resposta: E			
4- Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau de excitação sexual durante a atividade ou ato sexual?	11- Nas últimas 4 semanas, quando teve estímulo sexual ou ato sexual, com que frequência (quantas vezes) você atingiu o orgasmo ("gozou")?	17- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você sentiu desconforto ou dor durante a penetração vaginal?			
Padrão de resposta: B	Padrão de resposta: A	Padrão de resposta: A			
5- Nas últimas 4 semanas, como você avalia o seu grau de segurança para ficar sexualmente excitada durante a atividade sexual ou ato sexual?	12- Nas últimas 4 semanas, quando você teve estímulo sexual ou ato sexual, qual foi sua dificuldade em você atingir o orgasmo ("climax"/"gozou")?	18- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você sentiu desconforto ou dor após a penetração vaginal?			
Padrão de resposta: C	Padrão de resposta: D	Padrão de resposta: A			
6- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você ficou satisfeita com sua excitação sexual durante a atividade sexual ou ato sexual?	13- Nas últimas 4 semanas, o quanto você ficou satisfeita com sua capacidade de atingir o orgasmo ("gozar") durante atividade ou ato sexual?	19- Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau de desconforto ou dor durante ou após a penetração vaginal?			
Padrão de resposta: A	Padrão de resposta: E	Padrão de resposta: B			
7- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você teve lubrificação vaginal (ficou com a vagina "molhada") durante a atividade sexual ou ato sexual?		OBS- Nas questões 1 e 2, não há a alternativa "Sem atividade sexual"			
Padrão de resposta: A					
RESPOSTAS					
A	B	C	D	E	
1. Sem atividade sexual.	1. Sem atividade sexual.	1. Sem atividade sexual.	1. Sem atividade sexual.	1. Sem atividade sexual.	
2. Quase sempre ou sempre.	2. Muito alto.	2. Segurança muito alta.	2. Extremamente difícil ou impossível.	2. Muito satisfeita.	
3. A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo).	3. Alto.	3. Segurança alta.	3. Muito difícil.	3. Moderadamente satisfeita.	
4. Algumas vezes (cerca de metade do tempo).	4. Moderado.	4. Segurança moderada.	4. Difícil.	4. Quase igualmente satisfeita e insatisfeita.	
5. Poucas vezes (menos da metade do tempo).	5. Baixo.	5. Segurança baixa.	5. Ligeiramente difícil.	5. Moderadamente insatisfeita.	
6. Quase nunca ou nunca.	6. Muito baixo ou absolutamente nenhum.	6. Segurança muito baixa ou sem segurança.	6. Nada difícil.	6. Muito insatisfeita.	
ESCORES DE AVALIAÇÃO DO FSFI 17					
Domínio	Questões	Variação do escore	Fator de multiplicação	Escore mínimo	Escore máximo
Desejo	1, 2	1-5	0,6	1,2	6,0
Excitação	3, 4, 5, 6	0-5	0,3	0,0	6,0
Lubrificação	7, 8, 9, 10	0-5	0,3	0,0	6,0
Orgasmo	11, 12, 13	0-5	0,4	0,0	6,0
Satisfação	14, 15, 16	0 (ou 1)-5 *	0,4	0,8	6,0
Dor	17, 18, 19	0-5	0,4	0,0	6,0

* Questão 14 varia de 0-5; questões 15 e 16 variam de 1-5.

Fonte: Pacagnella RC, Martinez EZ, Vieira EM. [Construct validity of a Portuguese version of the Female Sexual Function Index]. Cad Saude Publica. 2009;25(11):2333-44. Portuguese.⁽¹⁵⁾

7 REFERÊNCIAS

1. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300.
2. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107-18.
3. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination (ATAC) adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(21):4261-71.
4. Bui KT, Willson ML, Goel S, Beith J, Goodwin A. Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD013538.
5. Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, Luca A, Fang S, Esserman LJ, et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):313-9.
6. Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount S, Littenberg B, Maclean CD, et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist*. 2011;16(4):424-31.
7. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A phase II prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled and multicenter clinical trial to assess the safety of 0.005% estriol vaginal gel in hormone receptor-positive postmenopausal women with early stage breast cancer in treatment with aromatase inhibitor in the adjuvant setting. *Oncologist*. 2020;25(12):e1846-54.
8. Santen RJ, Demers L, Ohorodnik S, Settlage J, Langecker P, Blanchett D, et al. Superiority of gas chromatography/tandem mass spectrometry assay (GC/MS/MS) for estradiol for monitoring of aromatase inhibitor therapy. *Steroids*. 2007;72(8):666-71.
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159-68.
10. Glaser RL, York AE, Dimitrakakis C. Incidence of invasive breast cancer in women treated with testosterone implants: a prospective 10-year cohort study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1271.
11. Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363(9407):453-5.
12. Rutqvist LE, Johansson H; Stockholm Breast Cancer Study Group. Long-term follow-up of the randomized Stockholm trial on adjuvant tamoxifen among postmenopausal patients with early stage breast cancer. *Acta Oncol*. 2007;46(2):133-45.
13. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al.; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):135-46.
14. Cold S, Cold F, Jensen MB, Cronin-Fenton D, Christiansen P, Ejlersen B. Systemic or vaginal hormone therapy after early breast cancer: a Danish observational cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(10):1347-54.

15. Pacagnella RC, Martinez EZ, Vieira EM. [Construct validity of a Portuguese version of the Female Sexual Function Index]. *Cad Saude Publica*. 2009;25(11):2333-44. Portuguese.
16. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall/CRC; 1991.
17. Faraway JJ. *Extending the linear model with R: generalized linear, mixed effects and nonparametric regression models*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2006.
18. Pacagnella RC, Vieira EM, Rodrigues Junior OM, Souza C. [Cross-cultural adaptation of the Female Sexual Function Index]. *Cad Saude Publica*. 2008;24(2):416-26. Portuguese.
19. Glaser R, Dimitrakakis C. Testosterone and breast cancer prevention. *Maturitas*. 2015;82(3):291-5.

Abstract

Introduction: Premenopausal, high-risk, hormone receptor-positive breast cancer patients are often treated with ovarian suppression in combination with aromatase inhibitors. This combination results in important adverse effects, particularly in sexual function, such as vaginal dryness and loss of libido. Vaginal estrogen is effective but may elevate serum estradiol levels and, theoretically, may increase recurrence risk. Vaginal testosterone is also commonly prescribed to ameliorate symptoms, though its safety remains uncertain, with limited available data. **Purpose:** In our study, we aimed to determine the effect and efficacy, particularly regarding sexual function, of a low-dose, topical testosterone gel administration. **Methods:** This is a pilot, single-center study, designed to evaluate the efficacy of topical testosterone gel (3mg/mL/per day) in improving sexual function in 29 premenopausal patients on ovarian suppression in combination with an aromatase inhibitors. The primary safety endpoint was to determine serum estradiol, measured by liquid chromatography mass spectrometry on a monthly basis for 3 consecutive months. The primary efficacy endpoint was assessed by means of the Female Sexual Function Index questionnaire, that include various domains of sexual function such as libido, sexual satisfaction and vaginal lubrication. The score can range from 2 to 36, being 2 the lowest and 36 the highest sexual satisfaction. Patients had to have a baseline gas chromatography/tandem mass spectrometry assay (GC/MS/MS) for estradiol of less than 2.7pg/mL prior to study entry. **Results:** We report the results on 29 patients. Twenty-two patients (75%) completed the 3-month treatment and seven discontinued treatment. One was excluded after the first visit because she was in postmenopausal period, one had a mild allergic reaction and five discontinued treatment over the 3 months mainly due to logistical difficulties related to the COVID 19 pandemic. The mean age was 40.7 years, 76.2% had early or locally advanced disease and 10% had metastatic disease. A total of 29 patients maintained the value of baseline gas chromatography/tandem mass spectrometry assay (GC/MS/MS) for estradiol of less than 2,7pg/mL during the 3-month treatment in all 3 measurements. We observed an improvement in Female Sexual Function Index measures over the visits, with an increase from a mean of 11.7 at baseline to 19.1 at the third month ($p<0.001$), with the greatest improvement observed between the second and third months. Regarding the domains of questionnaire evaluated separately, desire, excitement, lubrication, orgasm and

satisfaction also showed significant improvement over 3 months of the protocol. Regarding pain, we did not observe significant improvement. **Conclusions:** Our findings suggest that topical testosterone appears safe and effective in improving sexual function in patients on ovarian suppression and aromatase inhibitor. Further studies are clearly warranted.

Keywords: Breast neoplasms; Menopause; Libido; Testosterone; Anastrozole