



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

LUDMYLLA BRAGA BARROS

**BENEFÍCIOS E RISCOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA EM  
HOMENS IDOSOS COM HIPOGONADISMO TARDIO: REVISÃO DA LITERATURA**

CEILÂNDIA, DF

2014

LUDMYLLA BRAGA BARROS

**BENEFÍCIOS E RISCOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA EM  
HOMENS IDOSOS COM HIPOGONADISMO TARDIO: REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia de Conclusão de Curso  
apresentada como requisito parcial para  
obtenção do grau de Farmacêutico, na  
Universidade de Brasília, Faculdade de  
Ceilândia.

**Orientador: Profa. Dra. Fabiane H. Veiga de Souza**

CEILÂNDIA, DF

2014

LUDMYLLA BRAGA BARROS

**BENEFÍCIOS E RISCOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA EM  
HOMENS IDOSOS COM HIPOGONADISMO TARDIO: REVISÃO DA LITERATURA**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Profa. Dra. Fabiane H. Veiga de Souza  
(FCE/ Universidade de Brasília)

---

Profa. Dra. Emília Vitória da Silva  
(FCE/ Universidade de Brasília)

---

Prof. Dra. Tatiana Ramos Lavich  
(FCE/ Universidade de Brasília)

CEILÂNDIA, DF

2014

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço à Deus, por ter iluminado o meu caminho e guiado os meus passos durante toda essa jornada. Por ter me proporcionado saúde e ter me mantido em segurança para concluir essa etapa tão importante na minha vida. Foi a fé em Ti que me deu forças e não me deixou perder a esperança, mesmo quando parecia ser impossível continuar.

À minha mãe querida, que nunca mediu esforços e fez o possível e o impossível para que essa etapa se concretizasse. Aquela que sempre esteve ao meu lado, cuidando e zelando pela minha saúde, segurança, conforto e felicidade. Agradeço por acreditar em mim muito mais que eu mesma, por todas as orações e por todo amor que sempre me dispensou. Agradeço por ser tão guerreira e tão “coruja”. Você é o meu maior exemplo, merecedora e dona de toda a minha gratidão. Essa vitória eu dedico à você.

Aos meus avós, por sempre estarem à disposição pra ajudar com o que precisasse. Vocês são meu alicerce, meu porto seguro, exemplos de amor incondicional, carinho, dedicação, honestidade e donos dos melhores abraços. À minha irmãzinha, obrigada pela paciência, pelo carinho, por me amar e por ser minha amiga.

Aos meus tios, muito obrigada pelo apoio, pelo carinho e pela participação e que sempre tiveram em minha vida. Ao meu tio do coração, Genilson, não há palavras que descrevam a sua importância nesse processo. Agradeço por todos os conselhos, toda a preocupação e por ter me acolhido como uma filha.

À minha tia Helena, meu anjo da guarda, não há um só dia que não me lembre de você e não sinta a sua falta. O seu apoio, puxões de orelha e cobranças foram fundamentais para que eu conseguisse ingressar na Universidade. Além disso, todo o seu carinho, sua companhia, as conversas, a nossa amizade e cumplicidade amenizaram a saudade e a tristeza de estar longe de casa e me deram mais força e coragem para persistir na realização desse sonho. Infelizmente você não está aqui fisicamente, mas sei está acompanhando e vibrando muito daí de cima, pois esse sonho também era seu.

Aos meus amigos de Dianópolis, do Colégio Marista Champagnat, da Universidade de Brasília, e àqueles que a vida me permitiu conhecer, agradeço por

cada momento de alegria, desespero e estudo compartilhados. Obrigada por tornarem tudo mais fácil, mais leve e feliz.

À Universidade de Brasília/Faculdade de Ceilândia, pelas oportunidades proporcionadas. Aos mestres, por terem compartilhado seus conhecimentos, e que através do ensino, despertaram em mim a paixão pelo meu curso e o desejo de ser uma profissional completa, que possa retribuir à sociedade tudo que me foi passado, sempre respeitando meus ensinamentos e os preceitos éticos.

Meus sinceros agradecimentos e carinho a todos que estiveram ao meu lado ao longo desses 5 anos e meio, que torceram por mim e pelo meu sucesso, e que de alguma forma, auxiliaram na minha formação.

Barros LB. Benefícios e riscos da terapia de reposição de testosterona em idosos com hipogonadismo: revisão da literatura [monografia]. Brasília: Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília; 2014.

## RESUMO

**Introdução:** O hipogonadismo tardio é uma condição clínica caracterizada pelo declínio dos hormônios androgênicos, que acomete homens idosos. Em geral, está relacionado a sintomas como a diminuição da massa muscular e força, aumento do tecido adiposo, diminuição da densidade mineral óssea, da libido e do desempenho sexual e alterações de humor. Acredita-se que a restauração dos níveis hormonais possa reverter esses efeitos. Atualmente, a indicação da terapia de reposição de testosterona em adultos jovens hipogonádicos é totalmente justificável, no entanto, em idosos ainda é controversa, pois ainda não existe um consenso sobre todos os potenciais efeitos da terapia. **Objetivo:** identificar os principais riscos e benefícios da terapia de reposição androgênica em idosos. **Método:** Trata-se de revisão bibliográfica qualitativa, realizada nas bases de dados SciELO e Pubmed, por meio dos descritores “*testosterone replacement therapy*”, “*late-onset hypogonadism*”, “*risks and benefits of hormone replacement therapy*”, “*testosterone deficiency in elderly men*”, abrangendo as publicações dos últimos 20 anos. **Resultados:** foram identificadas e selecionadas 410 publicações por títulos e resumos, das quais 53 foram analisadas e subdivididas em categorias temáticas, segundo as evidências encontradas nas publicações. Constatou-se que a restauração dos níveis de testosterona tem impacto na restauração da libido, no desempenho sexual, no aumento da massa muscular, na densidade óssea e consequente melhoria da qualidade de vida dos idosos que aderiram ao tratamento. **Conclusão:** Conclui-se que com o acompanhamento adequado a TRT pode ser benéfica, revertendo os sintomas do hipogonadismo tardio, oferecendo certa segurança ao paciente. Os riscos cardiovasculares e sobre a próstata ainda são controversos, mas no momento, as únicas contra-indicações absolutas para o tratamento é a presença de câncer de próstata e/ou hematócrito elevado.

**Palavras chave:** Andropausa; Reposição androgênica; testosterona/uso terapêutico.

Barros LB. Benefits and risks of testosterone replacement therapy in hypogonadal elderly: a literature review [monograph]. Brasilia: College of Ceilandia, University of Brasilia; 2014.

## ABSTRACT

**Introduction:** The late-onset hypogonadism is a clinical condition characterized by the decline of androgens, which affects older men. In general, the associated symptoms such as decreased muscle mass and strength, increased fat, decreased bone mineral density, libido and sexual function and mood swings. It is believed that the restoration of hormone levels can reverse these effects. Currently, the indication of testosterone replacement in hypogonadal young adults therapy is fully justified, however, in the elderly is still controversial, as there is still no consensus on all the potential effects of the therapy. **Objective:** To identify the main risks and benefits of androgen replacement therapy in elderly. **Method:** This was a qualitative literature review, conducted in the SciELO and Pubmed, through the MeSH terms "testosterone replacement therapy", "late-onset hypogonadism", "Risks and benefits of hormone replacement therapy", "testosterone deficiency in elderly men ", covering the publications of the last 20 years. **Results:** 410 reports were identified and selected publications by title and abstracts, of which 53 were analyzed and divided into thematic categories, according to the evidence found in the publications. It was found that restoring testosterone levels has an impact in restoring libido, sexual performance, increased muscle mass, bone density and thereby improving the quality of life of older people who adhere to treatment. **Conclusion:** We conclude that with proper monitoring TRT can generate beneficial, reversing the symptoms of late-onset hypogonadism, providing some security to the patient. Cardiovascular risks and the prostate are still controversial, but at the moment, the only absolute contraindications to treatment is the presence of elevated hematocrit or prostate cancer.

**Keywords:** Andropause; Androgen replacement testosterone / therapeutic use.

## LISTA DE SIGLAS

APOE 4	Apolipoproteína 4
AVC	Acidente vascular cerebral
BPH	Hiperplasia prostática benigna
DAC	Doença arterial coronariana
DE	Disfunção erétil
DHEA	Diidroepiandrosterona
DHEAS	Diidroepiandrosterona sulfatada
DHT	5-2-Diidrosterona
DPOC	Doença pulmonar crônica obstrutiva
EAA	Esteróides androgênicos anabolizantes
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
HDL	Lipoproteína de alta densidade
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LH	Hormônio luteinizante
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIN	Neoplasia intraepitelial prostática
PSA	Antígeno prostático específico
SHBG	Globulina ligadora de hormônios sexuais
TRT	Terapia de reposição de testosterona
TU	Undecanoato de testosterona

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>12</b>
	2.1 O Hipogonadismo .....	12
	2.2 A Testosterona.....	14
	2.3 A terapia de reposição de testosterona.....	16
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>20</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>21</b>
	4.1 Objetivos Gerais:.....	21
	4.2 Objetivos Específicos:.....	21
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>22</b>
	5.1 Delineamento do estudo .....	22
	5.2 Questão do estudo.....	22
	5.3 Critérios de Inclusão .....	22
	5.4 Critérios de exclusão.....	22
	5.5 Tipos de participantes .....	23
	5.6 Estratégias de busca para a identificação dos estudos .....	23
	5.7 Análise dos estudos .....	23
	5.8 Aspectos éticos.....	24
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>25</b>
	6.1 Modalidades e sistemas de liberação dos andrógenos.....	25
	6.1.1 Andrógenos orais .....	26
	6.1.2 Andrógenos injetáveis .....	27
	6.1.3 Andrógenos transdérmicos.....	28
	6.1.4 Andrógenos de liberação sublingual e bucal .....	29

6.1.5	Andrógenos subdérmicos .....	29
6.2	Potenciais benefícios da terapia de reposição de testosterona .....	30
6.2.1	Desempenho sexual .....	30
6.2.2	Densidade mineral óssea (DMO) .....	32
6.2.3	Massa muscular e força física .....	34
6.2.4	Humor, vitalidade e qualidade de vida.....	36
6.2.5	Benefícios relacionados à função cognitiva.....	38
6.2.6	Efeitos cardiovasculares.....	39
6.3	Potenciais riscos da Terapia de Resposição de Testosterona (TRT) .....	41
6.3.1	Efeitos relacionados à próstata .....	42
6.3.2	Policitemia .....	45
6.3.3	Outros efeitos relacionados à terapia .....	46
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>48</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>50</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional resultou, para os homens, em um aumento na incidência e prevalência de deficiência androgênica. Denominada hipogonadismo masculino tardio ou andropausa, esta deficiência representa um declínio gradual anual de aproximadamente 1% nos níveis de testosterona que se inicia entre 30 e 40 anos de idade, (KAZI et al., 2009).

Estima-se que há cerca de 2 a 4 milhões de homens acometidos pelo hipogonadismo tardio nos Estados Unidos, e apesar do tratamento de reposição de testosterona ter crescido substancialmente nas últimas décadas, apenas 5% dos homens diagnosticados recebem o tratamento adequado (BASSIL et al., 2009).

O efeito deste déficit hormonal na qualidade de vida dos homens idosos é representado pela diminuição da força e massa muscular, diminuição da densidade óssea, da libido e desempenho sexual, aumento da gordura corporal e do risco de osteoporose, bem como alterações de humor e prejuízos cognitivos (BAUM et al, 2007; MORLEY et al., 2003a; TRAVISON et al, 2006).

A alternativa de tratamento mais comum para esta comorbidade é a reposição hormonal com testosterona ou terapia de reposição de testosterona (TRT). Atualmente, a utilização da TRT para tratamento de hipogonadismo tardio ainda carece de evidências. Com isso, faz-se necessário investigar a eficiência da terapia, os critérios de eleição dos pacientes, as apresentações mais adequadas para cada tipo de usuário, entre outros parâmetros.

Considerando o efeito que as terapias medicamentosas têm na vida dos pacientes, em particular, no caso de idosos que aderem a terapia de reposição de testosterona, questiona-se: qual o impacto da terapia de reposição de testosterona na qualidade de vida dos idosos? Quais os riscos e benefícios deste tratamento para esta finalidade específica?

Isto posto, iniciaremos a problematização do estudo, conforme coloca-se a seguir.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 O Hipogonadismo

Com o envelhecimento da população tem-se observado um número cada vez maior de homens acometidos pela deficiência androgênica. Alguns estudos demonstram que partir dos 30 a 40 anos de idade, os níveis de testosterona começam a declinar gradativamente, cerca de 1% ao ano (KAZI et al.,2004). Essa alteração tem sido denominado hipogonadismo masculino tardio, popularmente conhecida como andropausa. Caracterizado pela função testicular prejudicada, afetando tanto a síntese de testosterona e a espermatogênese (BANKS; MORLEY, 2000; BASSIL; MORLEY, 2010).

Estima-se que há cerca de 2 a 4 milhões de homens acometidos pelo hipogonadismo tardio nos Estados Unidos, e apesar do tratamento de reposição de testosterona ter crescido substancialmente nas últimas décadas, apenas 5% dos homens diagnosticados recebem o tratamento adequado (BASSIL et al., 2009).

O hipogonadismo pode ser dividido em primário (anomalia genética, síndrome de Klinefelter) ou secundário (deficiência no hipotálamo ou hipófise), mas ambos apresentam a mesma sintomatologia (PINSKY; HELLSTROM, 2010).

O hipogonadismo primário caracteriza-se pelo aumento nos níveis de LH e FSH, com a conseqüente diminuição dos níveis de testosterona, devido ao mecanismo de “*feedback*” negativo (GRUENEWALD; MATSUMOTO, 2003; WU, 2010). A síndrome de Klinefelter pode ser citada como uma das manifestações mais comuns de hipogonadismo primário (GIANNOULIS et al., 2012). Já o hipogonadismo secundário está associado a baixos níveis de testosterona, podendo ter níveis baixos ou normais dos hormônios LH e FSH (CORONA; RASTRELLI; MAGGI, 2013; GRUENEWALD; MATSUMOTO, 2003).

Tanto o hipogonadismo primário como o secundário podem acometer homens em todas as faixas etárias. No caso de homens mais velhos, a ocorrência de hipogonadismo pode estar associado a fatores de risco como doenças crônicas (*diabetes mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), artrite inflamatória, insuficiência renal), obesidade, síndrome metabólica, hematocromatose, o uso de

alguns medicamentos (glicocorticóides, opiáceos) ou ainda, a outras deficiências hormonais (BHASIN et al., 2006).

O diagnóstico definitivo de hipogonadismo deve ser alcançado utilizando tanto a observação do declínio nos níveis hormonais quanto a sintomatologia associada à deficiência hormonal. A maioria dos sinais e sintomas característicos do hipogonadismo também podem estar presentes em outras situações clínicas, como doenças crônicas ou agudas, ou ainda, relacionadas ao processo normal de envelhecimento (CORONA; RASTRELLI; MAGGI, 2013; EBERT et al., 2005). Essa similaridade é um dos fatores que dificulta o diagnóstico. Com isso, o diagnóstico deve ser fundamentado na presença de sinais e sintomas sugestivos combinados a parâmetros bioquímicos, como a dosagem dos níveis séricos de testosterona (BASSIL et al., 2009; GRUENEWALD; MATSUMOTO, 2003; PASQUALOTTO et al., 2004; PINSKY; HELLSTROM, 2010; TENOVER, 2003).

Uma ferramenta complementar de diagnóstico se dá por meio de questionários, que apesar de serem uma ferramenta útil a ser utilizada na triagem, sua especificidade e confiabilidade são limitadas (MORLEY et al., 2003a; TENOVER, 2003).

Quanto aos sintomas a serem considerados na disfunção hormonal, tem-se diminuição da força e massa muscular, diminuição da densidade óssea, diminuição da libido e desempenho sexual, aumento da gordura corporal e do risco de osteoporose, bem como alterações de humor e prejuízos cognitivos (BAUM et al., 2007; MORLEY et al., 2005; TRAVISON et al., 2006). Essas mudanças afetam o cotidiano do idoso, podendo gerar um impacto negativo na qualidade de vida.

Na avaliação dos parâmetros hormonais tem-se que a aferição dos níveis de LH auxilia na diferenciação do tipo de hipogonadismo, se primário ou secundário. Já a medida dos níveis de prolactina sérica é indicada quando os níveis de testosterona estão abaixo de 150 ng/dL (RHODEN, 2003), ou ainda, quando o quadro é sugestivo de hipogonadismo secundário (ARAUJO et al. 2004). A dosagem da testosterona biodisponível deve ser considerada em situações que apenas os níveis de testosterona total não são suficientes para diagnosticar a alteração, como em homens obesos, quando a testosterona biodisponível parece ter uma melhor correlação com os sintomas do hipogonadismo do que a testosterona total (van den BELDE et al.,

2000). Níveis de testosterona livre abaixo de 65 pg/mL são um bom indicativo para iniciar a terapia de reposição (VERMEULEN et al., 1999).

Em adultos jovens que sofrem de hipogonadismo a terapia de reposição com testosterona é totalmente justificável. No entanto, no caso de idosos, uma série de aspectos devem ser levados em consideração, necessitando de uma análise criteriosa dos riscos e benefícios da TRT antes de iniciar o tratamento (PASQUALOTTO, 2004).

Observa-se, portanto, a necessidade de se consolidar tais critérios para definir quais homens são candidatos a realizar a terapia. A falta de parâmetros bem estabelecidos para diagnosticar o hipogonadismo tardio; a discordância sobre quais medidas de testosterona são mais adequadas na triagem da deficiência; a escassez de dados referentes a melhor relação dose:resposta da testosterona em homens mais velhos, e por fim, a ausência de grandes ensaios clínicos randomizados para avaliar os resultados da TRT em homens idosos, são fatores que dificultam o desenvolvimento desse consenso (BASSIL et al., 2009; PASQUALOTTO, 2004).

## **2.2 A Testosterona**

Hormônios são substâncias químicas secretadas em pequenas quantidades na corrente sanguínea e que exercem resposta fisiológica nos tecidos-alvos (COSTANZO, 1999). Classificam-se em proteínas e peptídeos, amins ou esteróides. Dentre os hormônios esteroidais incluem-se os hormônios adrenocorticais, os metabólitos ativos da vitamina D e os produzidos pelas gônadas (BERNE; LEVY, 2000; SILVA et al., 2002).

Os hormônios esteróides androgênicos anabólicos correspondem a testosterona e todos os seus derivados (CUNHA et al., 2004; FERREIRA et al. 2007; WU, 1997c). São aquelas substâncias capazes de estimular o crescimento das gônadas masculinas. As principais formas de hormônios androgênicos circulantes no homem são a testosterona, 5- $\alpha$ -diidrotestosterona (DHT), androstenediona, deidroepiandrosterona (DHEA) e seu derivado sulfatado (DHEAS) (SHAHIDI, 2001).

A testosterona, bem como seus precursores, pode apresentar duas atividades orgânicas distintas: atividade androgênica e atividade anabólica. A primeira relaciona-se com a função reprodutora e desenvolvimento das características

sexuais secundárias, como o aparecimento de pêlos facial e corporal, desenvolvimento do pênis, espessamento das cordas vocais entre outros (CUNHA et al., 2004; FERREIRA et al. 2007). Enquanto a ação anabólica está envolvida com a estimulação do crescimento e maturação de tecidos não envolvidos com a função reprodutora, como a construção do tecido muscular (CUNHA et al., 2004; FERREIRA et al. 2007).

A testosterona é o hormônio androgênico endógeno mais abundante no organismo masculino. Aproximadamente 95% da forma circulante é secretada pelos testículos e 5% pelas glândulas adrenais, podendo ser considerada o hormônio testicular fundamental (CUNHA et al., 2004).

As células intersticiais de Leyding são as células testiculares responsáveis pela secreção de testosterona no homem. Estas são estimuladas pelo hormônio luteinizante (LH) hipofisário. A secreção de testosterona aumenta quase que em quantidade diretamente proporcional à quantidade disponível de LH, e a testosterona secretada, por sua vez, exercerá um mecanismo de retroalimentação negativa, inibindo a secreção de LH pela hipófise anterior (KAZI et al., 2007). Esse mecanismo de *feedback* negativo é exercido pela ação da testosterona tanto na hipófise anterior quanto no hipotálamo. Quando a secreção de testosterona atinge níveis elevados, agirá no hipotálamo diminuindo a secreção do hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH), provocando a diminuição da secreção de LH e do hormônio folículo-estimulante (FSH) pela hipófise anterior e, conseqüentemente, reduzindo a testosterona a níveis desejados (CUNHA et al., 2004).

A testosterona é precursora na formação de vários metabólicos ativos como DHT, estradiol, androsterona, 3- $\alpha$ -hidroxi-5- $\beta$ -androsta-17-ona, androstenediona e DHEA, classes de esteróides com ação mediadora intracelular que maximizam alguns efeitos androgênicos (KERR; CONGENI, 2007). A especificidade tecidual da ação androgênica da testosterona deve-se principalmente à sua conversão em seus metabólitos, que são mais ativos e mais específicos, como a DHT. Este metabólito, por exemplo, possui de 6 até 10 vezes mais afinidade pelo receptor androgênico que a própria testosterona (WU, 1997c). No entanto, a concentração de testosterona na circulação sanguínea é cerca de dez vezes maior do que a de DHT (CUNHA et al., 2004).

Após a entrada na célula, a testosterona pode ser convertida em estrogênio, devido a ação da enzima aromatase citoplasmática. Com isso, o estradiol ou estrogênio, produto desta conversão, irá interagir com os receptores estrogênicos desenvolvendo sua resposta (CELOTTI; CESI, 1992; TENOVER et al., 1999), sendo importante na deposição de tecido ósseo e na fusão epifisária ao término da puberdade (COMPSTON, 2001).

Curiosamente, nem todas as ações desencadeadas pela testosterona são mediadas diretamente por ela. A testosterona também atua como um “pró-hormônio” circulante para outros tecidos específicos, que possuam as enzimas conversoras  $\alpha$ -5-redutase e aromatase (WU, 1997c).

Os hormônios androgênicos são fundamentais durante toda a vida do homem, estando presentes desde a fase uterina até a vida adulta (COMPSTON, 2001). Ainda na fase fetal, a presença da testosterona, liberada pela gônada imatura, promoverá a diferenciação da genitália em órgãos sexuais masculinos. Na fase da puberdade, será fundamental para o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, como o crescimento de pêlos faciais e corporais, espessamento da voz, desenvolvimento do pênis, entre outros (CUNHA et al., 2004; FERREIRA et al., 2007).

### **2.3 A terapia de reposição de testosterona**

A testosterona foi primeiramente isolada por volta de 1935, na forma cristalina pelo Dr. David Laqueur em Amsterdã, e em seguida sintetizada pelos cientistas alemães Ruzicka e Wettstein. No entanto, os primeiros registros do uso da testosterona objetivando efeitos “antienvelhecimento ou revigorantes” datam de 1889, quando Brown-Séquard aplicou em si mesmo extrato testicular, e relatou a obtenção de um retardo no processo de envelhecimento (CUNHA et al. 2004 *apud* SAMUELS et al., 1942; SCOTT et al., 1996).

Atualmente, os esteróides androgênicos anabolizantes (EAA) têm sido utilizados para atender diversas finalidades terapêuticas, como tratamento de micropênis neonatal, na puberdade e crescimento retardados (SHAHIDI, 2001), deficiência androgênica parcial em homens idosos, deficiência androgênica secundária a doenças crônicas e na contracepção hormonal masculina (BASSIL,

2009). Também encontra-se relatos da aplicação da terapia androgênica no tratamento da osteoporose, anemia causada por falhas na medula óssea ou nos rins, no câncer de mama avançado, e até mesmo em situações especiais da obesidade (SILVA et al., 2002).

A testosterona, bem como, seus derivados está disponível em vários tipos de formas farmacêuticas. Há sistemas transdérmicos, que são adesivos de aplicação escrotal, não escrotal ou preparações em gel, injeções intramusculares, agentes orais e implantes subcutâneos. Cada apresentação exibirá uma farmacocinética diferenciada, assim como também demonstrarão um padrão distinto de efeitos adversos e terapêuticos (BASSIL et al., 2009; CUNHA et al., 2004; WU, 1997c). A escolha da forma a ser utilizada pode ser feita através de uma decisão conjunta entre médico e paciente, visando a opção mais cômoda e que proporcione a adesão correta ao tratamento (BAIN, 2001b).

Os EAA são extensamente metabolizados no fígado, fato que justifica a hepatotoxicidade, um dos principais efeitos adversos quando do seu uso por via oral. O metabolismo hepático envolve a redução, hidroxilação e a formação de conjugados (SCOTT et al., 1996). Com isso, a indústria farmacêutica passou a estudar alternativas que minimizassem ou eliminassem esse metabolismo hepático. Surgiram três grupos derivados de modificações na estrutura molecular dos compostos: ésteres do grupo 17- $\beta$ -hidroxil; alquilados na posição 17- $\alpha$ ; com o anel esteróide alterado (HOLLAND-HALL, 2007).

A alquilação e a alteração do anel esteróide são mais empregadas nas preparações orais. Alquilação na posição 17-  $\alpha$  provoca um atraso significativo no metabolismo hepático, aumentando a efetividade. Estes derivados têm boa absorção gástrica, e são rapidamente eliminados, pois possuem um tempo de meia-vida curta, sendo altamente potentes. Contudo, são bem mais tóxicos ao fígado do que as formas injetáveis. A reação de esterificação é interessante nas preparações parenterais (ciprionato ou propionato de testosterona, nandrolona). A reação de esterificação do grupo 17- $\beta$ -hidroxil com ácidos carboxílicos diminui a polaridade da molécula, melhorando a solubilidade em meios lipídicos. É uma alteração vantajosa para as preparações injetáveis, pois proporcionarão liberação mais lenta do esteróide na circulação e menor toxicidade hepática que os orais, contudo também são menos potentes. Em síntese, quanto maior a cadeia carbônica do éster, mais

lipossolúvel será a molécula e, logo, obtém-se um maior tempo de ação (HOLLAND-HALL, 2007).

Os EAA de administração oral mais utilizados são a oximetolona (Anadrol®), oxadrolona (Anavar®), metandrostebolona (Dianabol) e estanozolol (Winstrol®). O decanoato de nandrolona (Deca-Durabolin), cipionato de testosterona (Depo-testosterona) e fenpropionato de nandrolona (Durabolin) representam os mais utilizados na forma injetável. Também há relatos da utilização de substâncias de uso veterinário, devido ao menor custo e maior facilidade de aquisição (KERR; CONGENI, 2007).

## **2.4 O uso abusivo dos esteróides androgênicos anabolizantes (EAA)**

Após a observação de que a administração de testosterona em homens com hipogonadismo provocava alterações relacionadas à massa muscular e ao peso, ocorreu um aumento progressivo na busca pelos EAA. A procura dessas substâncias pode ser motivada por inúmeras razões, desde fins estéticos, em casos de insatisfação com a aparência física e a baixa autoestima, pela obsessão em exibir corpos musculosos e aparentemente saudáveis provocada pelos novos esteriótipos que são impostos pela sociedade, como também visando um melhor desempenho em práticas esportivas, ou ainda, de natureza profissional, como no caso dos seguranças e vigias. No entanto, todas essas situações são caracterizadas como uso abusivo dos EAAs, já que esses usuários não sofrem nenhuma carência hormonal (RIBEIRO, 2001).

A ação anabólica dos esteróides androgênicos é mediada pela ligação em receptores androgênicos localizados no músculo esquelético. Tanto os efeitos anabólicos quanto os androgênicos são devidos a mesma ação da testosterona, o que determinará a resposta gerada será o tecido alvo em que se dará a ação (CUNHA et al., 2004; FERREIRA et al. 2007; WU, 1997c). A relação entre a resposta anabólica:androgênica varia entre os tipos de EAA, mas nenhum deles é capaz de desenvolver apenas um tipo de resposta. (CLARKSON; THOMPSON, 1997; TENOVER et al., 1999)

Em geral, a administração de doses terapêuticas em indivíduos saudáveis não proporcionará o ganho de massa muscular, nem irá melhorar o desempenho

esportivo, pois mesmo a testosterona exógena aciona o sistema de retroalimentação negativa, inibindo a secreção de testosterona endógena. Dessa forma, os níveis permanecerão dentro do perfil fisiológico (KERR; CONGENI, 2007). As doses utilizadas pelos usuários de EAA que buscam resultados, como a atrofia muscular, chegam a ser de 10 a 100 vezes maiores que as doses terapêuticas (KERR; CONGENI, 2007).

Segundo Dawson (2001), os usuários de EAA podem ser divididos em quatro grupos:

1. Atletas profissionais que buscam melhorar seu desempenho atlético, superar recordes ou evitar derrotas;
2. Pessoas que buscam o EAA como uma alternativa mais rápida de desenvolver um corpo musculoso e aparentemente saudável, ou até mesmo aprimorar seu desempenho em certas atividades, mas sem relação com esporte profissional;
3. Usuários ocupacionais, como seguranças, vigias, policiais, devido à natureza do trabalho, que geralmente exige bastante força física e uma aparência mais “agressiva”;
4. Usuários recreacionais, que utilizam estas substâncias para aumentar a libido, agressividade ou a sensação de bem-estar.

Há três métodos de uso que são comumente seguidos pelos usuários de EAA. O método em ciclos configura uma utilização periódica, que varia entre quatro a dezoito semanas. No método em forma de “pirâmide”, o usuário começa a administrar a dosagem mínima e vai aumentando gradativamente até atingir a dosagem máxima, seguida da redução progressiva da dose. Já o “stacking” consiste na utilização de vários tipos de hormônios esteróides ao mesmo, alternando entre eles de acordo com o perfil de toxicidade (ELLENDER; LINDER, 2005).

### 3 JUSTIFICATIVA

O aumento da expectativa de vida da população e o conseqüente envelhecimento populacional representou, para a população masculina, um aumento no número de casos de hipogonadismo (BASSIL, 2009; KAZI et al., 2007). A diminuição dos níveis dos hormônios androgênicos esteroidais afeta, nestes indivíduos, o desempenho físico e sexual, a densidade mineral óssea, a distribuição de gordura, além de prejuízos na função cognitiva e no estado emocional. Esses efeitos resultam em prejuízos físicos e psicológicos, impactando negativamente na qualidade de vida do homem idoso (BASHIN; BASARIA, 2011; LEE, 2014; SWERDLOFF, 2004). Como alternativa de tratamento para essa alteração hormonal, a terapia de reposição com testosterona tem se tornado um assunto cada vez mais frequente. Porém, apesar do processo de alteração hormonal que ocorre em mulheres já estar bem elucidado e documentado, mesmo na literatura especializada, ainda há poucos estudos sobre esse tema em homens, principalmente naqueles com hipogonadismo tardio (ALLAN; MCLACHLAN, 2004; ALEXANDERSEN; CHRISTIANSEN, 2004; PASQUALOTTO, 2004). Embora seja notável um crescimento no número de pesquisas e do conhecimento sobre a terapia de reposição hormonal com testosterona em homens, ainda há muito que ser determinado (ENGLISH et al., 2000).

Há, portanto, uma carência de estudos que explorem o tema, e dentre os resultados disponíveis muitos são contraditórios ou inconsistentes. Isso dificulta uma análise mais detalhada e precisa de todos os riscos e benefícios da terapia, gerando certa insegurança tanto nos médicos ao prescrever, quanto nos pacientes ao adotar a terapia (ALABAMA, 2004; BUVAT; BOUJADOUE, 2005; PASQUALOTTO, 2004).

Assim, é clara a necessidade em estabelecer um consenso que contemple: os melhores candidatos à se submeter a terapia, a influência da forma farmacêutica e dose nos resultados esperados e indicação, estabelecer claramente quais as contra-indicações, bem como a realização de grandes estudos clínicos randomizados, com amostragem e tempo de duração adequados para se avaliar os efeitos a longo prazo e os verdadeiros benefícios da terapia. Diante da carência de estudos que sintetizem estas evidências, em especial na literatura científica nacional, faz-se necessário o presente estudo.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral:**

Identificar na literatura científica os principais benefícios e riscos da terapia de reposição hormonal com testosterona em homens idosos acometidos pelo hipogonadismo tardio.

### **4.2 Objetivos Específicos:**

- I. Identificar a indicação e principais contraindicações da terapia de reposição hormonal com testosterona;
- II. Conhecer as principais formas farmacêuticas utilizadas no tratamento;
- III. Identificar as reações adversas mais recorrentes relacionadas à terapia.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 Delineamento do estudo**

O estudo realizado consiste em uma revisão bibliográfica teórica qualitativa de artigos relacionados ao tema “Terapia de reposição androgênica em homens idosos com hipogonadismo tardio”, sendo incluídos na revisão tanto estudos clínicos como observacionais.

### **5.2 Questão do estudo**

Quais os efeitos da reposição de testosterona na qualidade de vida de homens idosos?

### **5.3 Critérios de Inclusão**

- Quanto ao conteúdo teórico, os artigos deveriam abordar a terapia de reposição com testosterona em homens idosos com hipogonadismo tardio, seus efeitos e possíveis benefícios e riscos.

- artigos com resumo em inglês e escritos em português, inglês ou espanhol. Nos casos em que o título e o resumo não foram suficientes para definir a primeira seleção, a publicação na íntegra foi buscada.

- publicações realizadas no período dos últimos 20 anos.

### **5.4 Critérios de exclusão**

- estudos que tinham crianças como sujeitos da pesquisa;
- estudos realizados em animais;
- estudos que tratassem outras comorbidades (HIV, diabetes, síndrome metabólica, entre outros);
- estudos nos quais o título não deixava claro a abordagem da temática de reposição de testosterona.

## 5.5 Tipos de participantes

Considerou-se para este estudo, apenas homens idosos com hipogonadismo, sendo considerado idosos homens a partir dos 60 anos.

## 5.6 Estratégias de busca para a identificação dos estudos

A busca foi realizada nas bases de dados SciELO e PubMed. Os descritores utilizados na busca foram os seguintes: “*testosterone replacement therapy*”, “*late-onset hypogonadism*”, “*risks and benefits of hormone replacement therapy*”, “*testosterone deficiency in elderly men*”. Foi pesquisada a base de dados Cochrane para a verificação de existência de outras revisões com a mesma temática.

Dos artigos recuperados nesta pesquisa inicial, primeiramente realizou-se uma seleção prévia baseando-se nos títulos de maior relevância.

**Quadro 1** – Bases de dados incluídas na busca bibliográfica, de acordo com a área de conhecimento, período de análise e tipo de publicação.

Base de dados	Descrição	
	<b>Áreas:</b>	<b>Tipo de publicação:</b>
Scielo [ <a href="http://www.scielo.br">www.scielo.br</a> ]	Ciências da vida	Artigos completos, periódicos.
MEDLINE/Pubmed [ <a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a> ]	Ciências da Vida	Artigos, periódicos.

## 5.7 Análise dos estudos

A análise dos estudos primários foi realizada pela leitura na íntegra das publicações e divisão das mesmas em categorias temáticas propostas pela autora, segundo evidências encontradas nas publicações, conforme exemplificado a seguir:

**Quadro 2:** Descrição das categorias temáticas encontradas na análise.

<b>VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DOS ANDRÓGENOS</b>	<b>POTENCIAIS BENEFÍCIOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA</b>	<b>POTENCIAIS RISCOS DA TERAPIA DE RESPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA (TRT)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Andrógenos orais</li><li>• Andrógenos injetáveis</li><li>• Andrógenos transdérmicos</li><li>• Andrógenos de liberação sublingual e bucal</li><li>• Andrógenos subdérmicos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Desempenho sexual</li><li>• Densidade mineral óssea (DMO)</li><li>• Massa muscular e força física</li><li>• Humor, vitalidade e qualidade de vida</li><li>• Benefícios relacionados à função cognitiva</li><li>• Efeitos cardiovasculares</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efeitos relacionados à próstata</li><li>• Policitemia</li><li>• Outros efeitos relacionados à terapia</li></ul>

## 5.8 Aspectos éticos

A presente pesquisa assegura os aspectos éticos, garantindo a autoria dos artigos pesquisados, utilizando para citações e referências, as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

## **6 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foram identificadas e selecionadas 410 publicações por títulos e resumos, dos quais 319 foram excluídas por não estudar o tema proposto, ou por não contemplarem os critérios de inclusão.

Na busca utilizando-se os descritores 1. testosterone replacement therapy 2. late-onset hypogonadism 3. risks and benefits of hormone replacement therapy 4. testosterone deficiency in elderly men, na base Pubmed/ MEDLINE foram encontradas 398 publicações correspondentes aos anos de 1994 a 2014, sendo selecionados 83 resultados por título ou resumo. Na base Scielo, de 12 publicações foram selecionadas 4 por título ou resumo. Desta forma somaram-se 87 artigos para a análise das publicações na íntegra.

Dos 87 estudos, 34 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão. Destes, 1 artigo foi excluído por estar publicado em japonês. Estudos que não apresentavam resumo, o artigo na íntegra não estava disponível ou que não estavam disponíveis pelo Virtual Private Network (VPN) da Universidade de Brasília (UnB) também foram excluídos.

Realizou-se, portanto, a análise de 53 artigos e divisão em categorias temáticas, a partir dos estudos encontrados.

Em sequência segue a análise descritiva dos resultados encontrados nas publicações pesquisadas.

### **6.1 Vias de administração e sistemas de liberação dos andrógenos**

A primeira categoria temática a ser analisada refere-se formas farmacêuticas utilizadas na terapia de reposição de testosterona. A maior parte dos autores descreve o principal objetivo da terapia de reposição de testosterona como sendo o reestabelecimento dos níveis hormonais a valores aproximados às taxas normais encontradas em homens adultos. Busca-se simular a produção endógena, mantendo dentro da faixa fisiológica, propiciando assim o alívio dos sintomas, e, sobretudo, sem efeitos adversos graves e oferecendo segurança ao paciente (BAIN, 2010a; BASSIL et al., 2009; MATSUMOTO, 2013; SEAL, 2013; TENOVER, 1998; WU, 2005b; ZITZMANN, M; NIESCHLAG, 2000).

Quanto a disponibilidade dos hormônios androgênicos, tem-se que estão disponíveis em uma série de preparações farmacêuticas, por vias de administração e perfis de liberação diferenciados. Como vias de administração mais comuns tem-se a aplicação transdérmica, as preparações injetáveis e as preparações oral e bucal (McNICHOLAS et al., 2003; NAKHAI-POUR, 2007; ROSENTHAL et al., 2006; WHITSEL, 2007).

A diversidade de preparações condiciona escolha racional da preparação que será utilizada na terapia. De acordo com Tenover (2003) deve-se considerar a eficácia do tratamento, relacionada aos níveis de esteróides sexuais obtidos, os efeitos adversos da terapia em geral e aqueles característicos das preparações, bem como a aceitabilidade da terapia para o paciente individual.

Por razões de segurança, nota-se que no início da TRT, há uma preferência em utilizar preparações com ação farmacológica mais curta em detrimento das de longa duração. Assim, caso o paciente apresente alguma complicação no decorrer do tratamento, é possível suspendê-lo e esperar que cessem os efeitos, sem grandes danos à saúde do paciente (ULLAH et al., 2014).

### **6.1.1 Andrógenos orais**

Devido à extensa metabolização hepática, as formas orais têm uso clínico limitado. Aproximadamente 99% das apresentações orais dos andrógenos 17- $\alpha$ -alquilado (fluoximetazona, metiltestosterona, oxandrolona, e danazolona) são completamente metabolizados no fígado, devido ao metabolismo de primeira passagem, comprometendo sua eficácia. Essa característica confere aos agentes orais uma toxicidade hepática elevada, pois promove um aumento significativo das enzimas hepáticas, podendo estimular o desenvolvimento de um tumor (VELASQUEZ, 2004).

A alquilação na posição 17- $\alpha$  do anel esteroide dos andrógenos retarda significativamente a metabolização hepática das apresentações por via oral. Com essa modificação, o andrógeno sofrerá absorção prévia pelo sistema linfático, aumentando a sua eficácia e minimizando a hepatotoxicidade (ELLENDER; LINDER, 2005; HOLLAND-HALL, 2007).

Morales et al., (1997) afirmam que o undecanoato de testosterona é o único éster de testosterona de administração oral biologicamente eficaz e seguro para uso clínico, devido a sua absorção pelo sistema linfático, podendo ser uma alternativa para as formas injetáveis. No entanto, o tempo de meia-vida dessas apresentações possui cerca de 1 a 2 horas de duração, e para atingir o efeito terapêutico esperado, exige-se a tomada de múltiplas doses durante o dia, dificultando a adesão ao tratamento (NAKHAI-POUR, 2007). Assim, considerando a toxicidade e a baixa efetividade, a utilização dos agentes orais na TRT está se tornando obsoleta (RODHEN et al., 2003).

### **6.1.2 Andrógenos injetáveis**

As injeções intramusculares de longa duração são as principais preparações utilizadas na TRT. Entre as preparações parenterais mais comuns estão o enantato ou cipionato de testosterona. Ambos apresentam perfis farmacocinéticos semelhantes, com administração de 200 a 300 mg a cada duas ou três semanas (BEHRE, 1998; TENOVER, 1999; WHITSEL et al., 2001).

As injeções intramusculares produzem tanto picos supra fisiológicos como também níveis hipogonádicos de testosterona. Essas flutuações podem desencadear um efeito denominado “montanha-russa” (*roller coaster*), caracterizado pela alternância entre períodos nos quais o paciente obtém melhora sintomática, e outros onde volta a apresentar os sintomas da deficiência. Por conseguinte, essas flutuações poderão provocar alterações de humor, libido, na função sexual e vitalidade do indivíduo (BHASIN et al., 1996; MORALES et al., 1997). Contudo, apesar de ocasionar tais efeitos, ainda é a apresentação mais utilizada pela maioria dos homens (BASSIL et al., 2009).

As injeções de undecanoato de testosterona (TU) são aplicadas em intervalos de 3 meses e consideradas excelente alternativa na TRT. No entanto, o efeito prologando pode ser um fator complicador caso o paciente apresente reações adversas graves ao tratamento (BASSIL et al., 2009, GRUENEWALD; MATSUMOTO, 2003). Por isso, na fase inicial do tratamento, injeções de ação mais curta são a melhor opção (PASQUALOTTO, 2004).

### 6.1.3 Andrógenos transdérmicos

A suplementação de testosterona, utilizando sistemas de liberação transdérmicos, é tida como a mais eficaz em restaurar a produção fisiológica de testosterona, pois tem perfil de liberação semelhante ao perfil fisiológico, consistindo no melhor custo-benefício (BEHRE et al., 1999; GREENSTEIN et al., 2005; KENNY et al., 2001a; MEIKLE, 1997; McNICHOLAS et al., 2003). Os adesivos fornecem liberação de testosterona semelhante ao padrão circadiano, é a preparação que mais se aproxima dos níveis fisiológicos dos hormônios androgênicos, como não sofrem metabolismo de primeira passagem, além de diminuir a hepatotoxicidade, obtém-se um melhor efeito terapêutico (BOULOUX, 2005; GREENSTEIN et al., 2005; KENNY et al., 2001a; MORALES et al., 1999).

Estão disponíveis para uso terapêutico na forma de adesivos de aplicação escrotal ou não escrotal, que em geral, são elaborados para fornecer, em média, 5 a 10 mg por dia de testosterona. Os adesivos de aplicação escrotal fornecem níveis adequados de testosterona, que se mantém relativamente uniforme ao longo do tempo e são de fácil aplicação, constituindo uma ótima opção para a TRT. Eles produzem altos níveis circulantes de DHT, devido à alta atividade enzimática da 5-alfa-redutase, presente na pele do saco escrotal (ULLAH, 2014; YU Z et al., 1997)

Recentemente também foi desenvolvida uma apresentação na forma de gel. Esta última permite única aplicação diária, que produzirá níveis contínuos de testosterona circulante, próximos aos níveis normais vistos em homens adultos (300 a 1000 ng/dL), por até 24 horas (BOULOUX, 2005; GROBER et al., 2008). Assim como os adesivos, são uma opção de tratamento segura e eficaz para os pacientes, melhorando a função sexual e o humor, resultando em aumento da massa magra e da força muscular e na redução da massa gorda em homens com hipogonadismo (BOULOUX, 2005; EBERT et al., 2005; GREENSTEIN et al., 2005; McNICHOLAS et al., 2003; ROSENTHAL et al., 2006). No entanto, a tolerabilidade ao tratamento é bem maior utilizando essa preparação, pois o gel não produz irritações de pele e eritema, efeitos comumente relacionados à utilização dos adesivos (BOULOUX, 2005; EBERT et al., 2005; ENGLISH et al., 2000; GREENSTEIN et al., 2005; KUHNERT, 2005; McNICHOLAS et al., 2003; ROSENTHAL et al., 2006). Bassil et al.

(2009) citam o Androgel® e o Testim® como as apresentações em gel comumente usadas nos Estados Unidos.

#### **6.1.4 Andrógenos de liberação sublingual e bucal**

As formulações sublinguais vêm sendo apontadas como uma alternativa em potencial a ser utilizada na TRT. Segundo Wang et al. (2004), esta forma de apresentação, além de ser bem tolerada pela maioria dos pacientes, possui bom efeito terapêutico e constitui uma alternativa discreta e conveniente para o paciente, propiciando melhor adesão ao tratamento.

A ciclodextrina complexada com testosterona é rapidamente absorvida para a circulação, e com ajustes na sua farmacocinética, produz níveis de testosterona semelhantes ao perfil fisiológico (BASSIL et al., 2009).

Os adesivos bucais de liberação prolongada (Striant®), são aplicados na gengiva superior, duas vezes ao dia, uma no período da manhã e outro à noite, liberando cerca de 30 mg de testosterona. Após 4 horas da aplicação observam-se os níveis de testosterona dentro da faixa fisiológica, atingindo o equilíbrio em até 24 horas (WANG et al., 2004).

#### **6.1.5 Andrógenos subdérmicos**

Os implantes subdérmicos de testosterona possuem ação terapêutica mais prolongada, conferindo níveis de testosterona em um estado de equilíbrio com duração de 4 a 7 meses (JOCKENHOVEL et al., 1996). Normalmente, são colocados quatro implantes de 200 mg cada, totalizando 800 mg, em intervalos de 5 ou 7 meses (BASSIL *apud* HANDELSMAN, 1998). Contudo, estima-se que em 5% a 10% dos pacientes apresentam reações adversas, como desenvolvimento de infecção no local da aplicação ou a extrusão do implante (KELLEHER; CONWAY; HANDELSMAN, 2001).

## **6.2 Potenciais benefícios da terapia de reposição de testosterona**

A restauração dos níveis de testosterona dentro da faixa fisiológica, em geral, reverte os sintomas decorrentes da sua deficiência, como ocorre nos casos de hipogonadismo (WANG et al., 2008). Vermeulen (2001) afirma que a TRT deve objetivar manter os níveis de testosterona e seus metabólitos dentro da faixa normal para adultos jovens (500-700 ng/dl). Em contrapartida, Liverman e Blazer (2004) defendem que, se tratando de idosos, os níveis de testosterona devem ser mantidos aproximadamente na faixa de 300 a 450 ng/dl. Finalmente, de acordo com as Diretrizes Brasileiras de 2004, o objetivo seria manter os níveis mais próximos à concentrações fisiológicas.

Quando pensamos na prática clínica, a eficácia da reposição hormonal dependerá dos objetivos do tratamento, que devem ser definidos individualmente, a partir da análise do quadro de cada paciente. Os objetivos do tratamento, ao se atingir o nível sérico de testosterona apropriado, podem envolver a restauração do bem-estar físico e mental, a função psicosssexual, a resistência física e o desempenho, bem como a qualidade de vida geral (TENOVER, 2003).

A partir de experiências de realização da TRT em homens adultos jovens, constata-se que parece existir uma correlação entre a dose utilizada e a resposta terapêutica gerada. Acredita-se que a melhora do humor e funcionamento psicosssexual, por exemplo, exigem níveis menores de testosterona que os efeitos relativos à densidade óssea, que, por sua vez, podem exigir menos testosterona que efeitos relacionados ao ganho de massa muscular (TENOVER, 2003).

### **6.2.1 Desempenho sexual**

Estudos epidemiológicos demonstram que a prevalência de disfunção erétil (DE) aumenta com o avanço da idade (LYNGDORF; HEMMINGSEN, 2004; SELVIN et al., 2007). A melhoria do desempenho sexual e da libido após a suplementação de testosterona tem sido documentada em várias publicações (HAJJAR; CLAPAUCH; 2008; JÚNIOR, 2009; KAISER; MORLEY, 1997b; MORALES et al., 1997; SHABSIGH et al., 2004b; YASSIN; SAAD, 2005).

Nota-se que homens que possuem níveis de testosterona biodisponível mais elevados parecem exercer um melhor desempenho na atividade sexual do que aqueles que possuem níveis menores. Além disso, em homens idosos, a manutenção da libido e das atividades sexuais parece depender de níveis mais elevados de testosterona circulante, quando comparados com adultos jovens (GRAY et al., 2005; YASSIN; SAAD, 2005).

Um estudo de caso conduzido por Yassin e Saad (2005) demonstrou que restauração dos níveis de testosterona dentro da faixa fisiológica produziu resultados satisfatórios na recuperação da função sexual em pacientes com DE. Viu-se também que a TRT (1000 mg de TU a cada 6 semanas) conseguiu restaurar o fluxo sanguíneo nos corpos cavernosos do pênis, uma das causas conhecidas do desenvolvimento DE (YASSIN; SAAD, 2005).

Hajjar et al., 1997, realizou uma análise retrospectiva de homens submetidos a TRT. No total, 72 homens foram envolvidos no estudo, destes 45 estavam no grupo teste. Observou-se que cerca de 80% dos pacientes que estavam realizando a reposição relataram aumento significativo na libido, quando comparados ao grupo ao grupo placebo. Shabsigh (1997c) verificou que a TRT também promoveu aumento na frequência de relações sexuais e na ocorrência de ereções noturnas.

Estudo de Morales et al. (1997), apresentou, segundo os autores, restauração dos níveis de testosterona plasmática em todos os pacientes envolvidos na pesquisa, porém só foi possível observar alguma melhoria mensurável no desempenho sexual de 61% dos pacientes envolvidos na pesquisa.

Os dados de uma meta-análise trazem que o tratamento com testosterona pode desencadear melhoria moderada no número de ereções noturnas, libido e relações sexuais com sucesso em homens que possuíam os níveis de testosterona abaixo da linha média. Já em homens eugonais, aqueles que apresentam níveis normais de testosterona, os autores apontam que não foi observada melhoria sobre a função erétil, quando comparados com o grupo controle (ISIDORI et al., 2005). Outro benefício da reposição androgênica, apresentado em estudo de Isidori et al. (2005) foi a restauração da função sexual em homens que não obtiveram sucesso utilizando medicações pró-ereção.

Apesar do benefício demonstrado por algumas pesquisas, há autores que mostram que a testosterona isolada pode não ser eficiente na restauração da função

sexual em alguns pacientes. Greenstein et al. (2005), descreve que a TRT mostrou-se ineficaz na restauração da função erétil em um número considerável de homens com hipogonadismo, sendo necessário iniciar terapia combinada em alguns casos (testosterona com sineldafila), para atingir resultados satisfatórios.

Tem-se que a associação da testosterona com inibidores da fosfodiesterase-5 proporcionará sinergismo do efeito da reposição, tanto em homens com hipogonadismo como naqueles que não possuem a deficiência (AVERSA et al., 2004; GREENSTEIN et al., 2005; GRECO et al., 2006; SHABSIGH et al., 2004). Acredita-se que o sinergismo ocorre devido ao aumento da produção da síntese de óxido nítrico, estimulada pela testosterona (SHABSIGH et al., 2004). Assim, a terapia combinada pode ser considerada alternativa em pacientes não responsivos aos tratamentos isolados.

Em geral, verifica-se que a TRT apresenta resultados satisfatórios na restauração ou melhoria da função e desempenho sexual e libido, em homens com hipogonadismo ou pacientes com disfunção erétil. Contudo, a indicação da TRT visando reverter unicamente o problema da disfunção erétil necessita de uma avaliação médica mais extensa e criteriosa, para contrabalancear todos os riscos e benefícios da reposição, tendo em vista que existem outras alternativas disponíveis no mercado para atender apenas a essa finalidade (LIVERMAN, 2004).

### **6.2.2 Densidade mineral óssea (DMO)**

A testosterona desempenha um importante papel na manutenção da densidade mineral óssea (COMPSTON, 2001). Nota-se, a saber, que a ocorrência da osteoporose é duas vezes maior em homens que apresentam deficiência de testosterona do que em homens com níveis normais (FINK et al., 2006; KENNY et al., 2000b). A relação da deficiência androgênica com a ocorrência de fraturas ainda não foi completamente estabelecida, mas há estudos que demonstram um aumento dos riscos de fraturas de quadris, na presença de baixos níveis de testosterona (McNICHOLAS et al., 2003). Além disso, Holzbeierlein et al. 2004 relatam um aumento no índice de fraturas em pacientes sob tratamento para câncer de próstata, que são submetidos a uma privação de testosterona. Com isso, a avaliação a cada dois anos da densidade óssea em homens com hipogonadismo, como a aferição

dos níveis de testosterona em homens com osteopenia é fundamental, considerando que são condições que estão, de certa forma, interrelacionadas (SCHOUSBOE et al., 2007).

Vários autores têm demonstrado a capacidade da TRT, com duração média de 12 meses, em promover o aumento da densidade mineral óssea (DMO) em idosos com hipogonadismo. (AMORY et al. 2004; BEHRE et al., 1997b; BEHRE et al., 1999a; SVARTBERG et al., 2008). Embora, não cheguem a alcançar novamente a massa óssea que um adulto sem a deficiência hormonal possui, o ganho é significativo e pode auxiliar na prevenção de fraturas (COMPSTON, 2001). Alguns achados sugerem que parte dos efeitos da testosterona no osso são mediados através do aumento da atividade osteoblástica pela testosterona, e também através da aromatização dos estrógenos, reduzindo a atividade osteoclástica (ANNEWIEKE, 2000; ARAUJO et al., 2007).

Behre et al. (1997b) observaram que o efeito a longo prazo da TRT na DMO aponta aumento significativo, principalmente nos ossos do quadril, sendo que o maior aumento foi observado no primeiro ano do tratamento.

Kenny et al. (2001a) mostraram que a reposição de testosterona com duração de um ano atuou impedindo a perda óssea no colo do fêmur, enquanto Bebb et al. (2001), observaram aumento da densidade óssea na região lombar da coluna espinhal. Snyder (1999), observou aumento na densidade óssea tanto no grupo tratado com placebo quanto no que recebeu suplementação de testosterona, entretanto os resultados do grupo com testosterona não foram significativamente maiores que no grupo controle. Além disso, ele indica que a suplementação de testosterona que resultou no aumento da densidade óssea foi observado apenas nos indivíduos que possuíam níveis mais baixos do hormônio. A saber, aqueles com níveis de testosterona 2,0 ng/mL apresentaram um acréscimo de 6% na DMO, mas aquele com níveis a partir de 4,0 ng/mL não sofreram nenhuma mudança (SNYDER, 1999).

Um estudo randomizado com duração de 36 meses, realizado por Amory et al., 2004, relatou aumento significativo no ganho de densidade óssea em ossos do quadril e coluna lombar, no entanto não observaram nenhuma mudança significativa na cabeça do osso femoral.

Já McNicholas et al., (2002), que avaliaram os efeitos da TRT com duração de 90 dias, e Emmelot-Vonk (2008), que realizou acompanhamento dos pacientes por 6 meses, não encontraram alterações significativas no aumento da densidade óssea, quando comparados com o grupo controle.

Em geral, os achados apontam uma correlação positiva entre a TRT e benefícios relacionados ao aumento da densidade óssea. Embora em alguns estudos não tenha sido notado benefícios relacionados à massa óssea, acredita-se que esse fato deve-se à curta-duração dos mesmos, tendo em vista que os estudos nos quais foram possíveis observar algum aumento, conduziram a reposição de testosterona por um tempo médio de um ano (AMORY et al., 2004; BEHRE et al., 1997b; KENNY et al., 2001a).

### **6.2.3 Composição corporal e força física**

A diminuição da massa muscular magra e a redistribuição da gordura corporal também são alterações presentes no processo de envelhecimento. Esse tipo de alteração pode acabar impondo certas limitações funcionais da vida do homem, porque independente da idade, a força física está relacionada à massa muscular (MORALES et al., 1998).

A administração de testosterona pode ser eficaz em reverter as alterações corporais relacionadas ao processo de envelhecimento e morbidade, (DOBS, 2004) diminuindo a gordura corporal e aumentando a massa magra (FERRANDO et al., 2003; PAGE et al., 2005; HARMAN; BLACKMAN, 2003). Os efeitos relacionados ao metabolismo lipídico são controversos. Há estudos que relatam diminuição dos níveis de colesterol total e frações de lipoproteína de baixa densidade (LDL), todavia, sem influência significativa nos níveis lipoproteína de alta densidade (HDL) (ZGLICZYNSKI et al., 1996). Enquanto outros apontam diminuição significativa nos níveis de colesterol total e HDL, mas as taxas de triglicerídeos e LDL não diferiram muito entre os grupos controle e teste (EMMELOT-VONK et al., 2008).

As mudanças observadas referentes a gordura corporal parecem estar relacionadas principalmente à redução da circunferência da cintura e a gordura visceral (AVERSA et al., 2010). Em um estudo de caso-controle com duração de um ano, Svartberg et al., (2008) identificaram que os homens que apresentavam baixos

níveis de testosterona possuíam notavelmente maior índice de gordura, principalmente na região abdominal, além de níveis mais elevados de glicose e triglicérides. A TRT resultou em alterações na composição corporal, como a redução do tecido adiposo e aumento da massa magra, no entanto, sem afetar o peso final do paciente, bem como o metabolismo da glicose e de lipídios (SVARTBERG et al., 2008).

Estudos controlados com duração de 36 meses apontam aumento significativo na massa magra e na força muscular em homens submetidos a TRT, quando comparados com controles (LUNEFELD, 2005; PAGE, 2013a; SIH et al., 1997; SNYDER et al., 1999). No primeiro, os pacientes também tiveram diminuição da gordura corporal e diminuição significativa dos níveis de colesterol, LDL e da leptina, sem afetar os níveis de HDL, de adiponectina ou os níveis de insulina em jejum (PAGE et al., 2005). Neste último, no entanto, apesar do aumento na massa muscular, não foi observada nenhuma melhoria em aspectos relacionados à força, como força de extensão e flexão do joelho (LUNEFELD, 2005).

Snyder et al. (1999) relatam diminuição significativa na massa de gordura e aumento de massa em homens tratados com testosterona durante 36 meses, sendo que a diminuição da gordura ocorreu principalmente nos braços e pernas, e o aumento da massa magra deu-se principalmente no tronco. No entanto, na avaliação da força, relata não ter ocorrido aumento significativo na força de extensão e flexão do joelho entre os dois grupos. Sih et al. (1997), por sua vez, identificaram melhoria significativa na força de preensão, concluindo que a testosterona pode exercer um importante papel ao minimizar a fragilidade física característica dos idosos com hipogonadismo.

Bouloux et al., (2013a), demonstraram que um ano de suplementação com testosterona já foi capaz de promover melhorias significativas na massa muscular magra e na diminuição da gordura corporal, quando comparados com placebo. Destaca-se que a diminuição da gordura ocorreu principalmente nas extremidades do que no tronco. Além da diferença significativa em comparação com placebo, o aumento da massa magra também apresentou relação dose-resposta clara.

Resultados positivos da TRT sobre aspectos como força de preensão, força muscular de membros inferiores e melhora no condicionamento físico em geral

também foram encontrados em outros estudos com placebos (HAREN et al., 2005; PAGE et al., 2005b; TENOVER, 1994; URBAN et al., 1995).

Também há estudos transversais demonstrando correlação positiva entre a testosterona e o aumento da força muscular em membros inferiores, mensurados através da análise de parâmetros como a força de preensão manual isométrica e de extensão da perna (PERRY, 2000), além de um melhor desempenho nas atividades de vida diária (BREUER et al., 2001).

#### **6.2.4 Humor, vitalidade e qualidade de vida**

Queixas como disforia, fadiga, irritabilidade e a ainda, a diminuição da libido são frequentes nos homens idosos. Em alguns casos, inclusive existe a possibilidade de confundimento com um quadro clínico de depressão (McNICHOLAS et al., 2003; STEIDLE et al., 2003; WANG, 2004).

Schmidt et al. (2004) promoveram a indução de hipogonadismo em homens saudáveis, com o objetivo de avaliar o impacto do declínio de testosterona, eles obtiveram uma correlação inversa entre a testosterona biodisponível e o aparecimento de sintomas depressivos, sendo que estes foram revertidos após a restituição adequada dos níveis hormonais.

Alguns estudos sugerem que a suplementação com testosterona em homens com hipogonadismo, gera melhorias no humor, vitalidade e na sensação de bem estar (SEIDMAN; WEISER, 2013; ENGLISH et al., 2000; MOLLE, 2004; REDDY et al., 2000), reduzindo ainda sintomas como fadiga e irritabilidade (LUNENFELD; NIESCHLAG, 2007; MORLEY, 2003a; WANG et al., 1996).

Um estudo clínico realizado por Wang et al. (1996), demonstrou correlação positiva nas alterações de humor em homens com hipogonadismo após a suplementação com testosterona. Os pesquisadores realizaram a aplicação de questionários aos pacientes, antes e após o início da terapia. Em seguida, avaliaram se houve alguma melhoria em parâmetros relacionados ao humor e sensação de bem-estar. Eles concluíram que a TRT foi capaz de melhorar todos os parâmetros de humor positivos, como energia, “bons sentimentos” e simpatia, e diminuir parâmetros de humor negativos, tais como raiva, nervosismo e irritabilidade.

Estudo de Kratzik et al. (2007), relata a diminuição dos sintomas depressivos em homens com hipogonadismo apenas naqueles que estavam abaixo do peso ou em homens obesos, mas naqueles com peso normal esse efeito não foi observado. Enquanto Haren et al. (2005), apontam que não ocorreram diferenças significativas na análise das funções cognitivas e aspectos relacionados com humor entre o grupo tratado e o placebo.

Booth (1999), porém, sugere que essa relação pode não ser linear, e que muitas vezes esses efeitos são idiossincráticos, ou seja, variam de acordo com a percepção de cada indivíduo. Corroborando com esse posicionamento, Reddy et al. (2000), também demonstraram que a suplementação de testosterona não proporcionou alterações significativas no humor. Foram administradas 200 mg de testosterona intramuscular a cada duas semanas, totalizando quatro doses, e apenas o aspecto da vitalidade apresentou resultados melhores que o placebo. Contudo, nesse estudo em questão, a curta-duração da TRT pode ter influenciado no resultado (REDDY, 2000).

Katznelson et al., (2006) trazem um achado interessante. Eles compararam o efeito de doze semanas de reposição de testosterona entre grupos de idosos submetidos apenas à aplicação de testosterona e outros que, além da reposição hormonal, também praticavam exercícios físicos. Foi observado que no grupo praticante de exercícios houve melhorias no aspecto global de qualidade de vida, em domínios do funcionamento físico e interação social, mas não foram observados efeitos na qualidade de vida por si só, nem em parâmetros de composição corporal, por exemplo, com o uso da testosterona isolada.

Ainda são poucos e limitados os estudos que avaliam a influência da TRT em aspectos relacionados ao humor em idosos. Atualmente, a indicação clínica da TRT para o tratamento de sintomas depressivos é considerada experimental, e os melhores candidatos são homens hipogonadais que não respondem a nenhuma terapia com antidepressivos (AMIAZ, 2008; SHAMLIAN, 2006; KANAYAMA, 2007). Entretanto, caso a terapia seja justificável por outros motivos que não apenas a depressão, alguns pacientes poderão ser beneficiados com melhoria de sintomas relacionados ao humor e estado emocional (GRUENEWALD; MATSUMOTO, 2003).

### 6.2.5 Função cognitiva

Vê-se em alguns estudos a associação de níveis elevados de testosterona, forma biodisponível ou livre, a uma melhoria da função cognitiva e memória, em homens compreendidos entre 35 a 90 anos (BARRET-CONNOR et al., 1999; THILERS et al., 2006; YAFFE et al., 2002).

Dois estudos apresentaram melhorias na função cognitiva espacial, tanto utilizando doses que simulam os níveis fisiológicos de testosterona (JANOWSKY, 1994), como em doses suprafisiológicas (CHERRIER et al., 2001). Também há evidências que indicam melhoria na memória espacial (JANOWSKY, 1994b) e na memória de trabalho (Janowsky et al., 2000a).

Gray et al. (2005) também observaram melhorias em aspectos de memória visuoespacial e cognitivos, acreditando que esses efeitos são dose-dependente. Já Haren et al. (2005) afirmam que mesmo após 12 meses de reposição, não foram percebidas diferenças significativas na análise das funções cognitivas e aspectos relacionados com humor, entre o grupo tratado e o placebo. Já Emmelot-Vonk et al. (2008) apresentam que tanto o grupo placebo quanto o teste obtiveram aumento na função cognitiva, no entanto, as diferenças entre os grupos foram muito pequenas e não significativas.

Morley et al. (1997b), relatam não ter visto benefício na memória ou fluência verbal dos indivíduos. Janowsky et al. (1994), observaram melhoria apenas na memória espacial, mas não na fluência verbal. Mesmo naqueles que fizeram uso de doses que atingiam níveis suprafisiológicos de testosterona, nenhuma melhoria foi obtida, sugerindo até que, em alguns casos, a suplementação com testosterona pode interferir adversamente em algumas funções em homens idosos (JANOWSKY et al., 1994).

Yonkwer et al. (2006), por sua vez, demonstraram correlação negativa entre a testosterona e desempenho cognitivo, capacidade de atenção e memória de trabalho em homens compreendidos na faixa etária entre 40 a 80 anos.

Poucos ensaios avaliam a eficácia da TRT em aspectos cognitivos do idoso, sendo a maioria de curta duração (BEAUCHET, 2006; BREUER et al., 2001; EMMELLOT-VONK et al., 2008; JANOWSKY et al., 1994b; JANOWSKY, 2000a). Sob um ponto de vista global, nota-se que é possível obter algum ganho terapêutico

mesmo com a TRT de curta duração, baseando-se na observação de melhora na cognição espacial, memória de trabalho e fluência verbal obtida em alguns trabalhos (JANOWSKY et al., 1994b; JANOWSKY, 2000a).

Uma possível explicação para os resultados conflitantes entre os estudos apresentados é a existência de outros fatores que também acarretam prejuízos da função cognitiva em idosos, como a presença da apolipoproteína E genotipo 4 (ApoE4) (BURKARDT et al. 2006), ou ainda a presença de outros processos crônicos (Alzheimer) (CHU et al., 2008; HOGERVOST et al., 2004). Assim, nessas situações em que os prejuízos cognitivos não decorrem unicamente do declínio dos níveis de testosterona, a TRT poderá não ser eficaz.

Contudo, apesar da discordância entre alguns estudos, parece que o declínio nos níveis de testosterona livre estão associados a uma piora na função cognitiva, e que, principalmente em homens mais velhos, a TRT pode proporcionar resultados benéficos no desempenho da função cognitiva, desde que a causa etiológica desse prejuízo seja o declínio hormonal (BASSIL et al., 2009).

### **6.2.6 Efeitos cardiovasculares**

Os hormônios androgênicos em geral, especialmente a testosterona, frequentemente são relacionados a um aumento no risco de doenças coronárias (PAUL JL et al., 2000; GIUSEPPE et al., 1996). A existência de alguns dados, como maior incidência de doença arterial e infarto em homens que em mulheres na mesma faixa etária, reforça a hipótese de que a testosterona provoca o aumento de riscos cardiovasculares, no entanto, esses dados são controversos, pois não há evidências diretas para apoiar esses dados (ROSANO et al., 1996).

Em contrapartida, há autores que acreditam que níveis mais baixos de testosterona podem estar inter-relacionados com outros fatores de risco para doenças cardiovasculares (BASSIL, et al. 2009). Phillips, Pinkernell e Jing (1994), por exemplo, encontraram correlações que sugerem que a hipotestosteronemia pode ser considerado um fator de risco para aterosclerose coronária.

Essa correlação entre baixos níveis de testosterona e o risco de doenças cardiovasculares, como a doença arterial coronariana (DAC) pode ser explicada devido ao acúmulo de gordura visceral abdominal que, em geral, acompanha a

redução dos níveis hormonais (BASSIL, et al. 2009).

Um estudo epidemiológico realizado por Barret-Connor et al. (1995), encontrou correlação positiva entre níveis de testosterona e a diminuição do risco de doença cardiovascular. Observou-se que a infusão de testosterona promoveu efeito vasodilatador arterial direto e também o prolongamento da isquemia durante exercício em homens portadores de doenças cardiovasculares (BARRET-CONNOR et al., 1995; WEBB et al., 1999). Evidências também afirmam que a TRT tende a promover diminuição no colesterol total do plasma e dos níveis de LDL, embora o exerça pouco ou nenhum efeito sobre os níveis de HDL (TENOVER, 1996).

Alguns autores demonstraram que não foi observado nenhum evento cardiovascular com TRT de 36 meses (AMORY et al., 2004). Paul et al. (2002), buscaram avaliar o efeito da testosterona intravenosa em homens com isquemia miocárdica e DAC, e não encontrou diferenças significativas nos parâmetros avaliados (taxas de pico cardíaca, pressão arterial sistólica ou aparecimento de depressão do segmento ST) entre o grupo tratado com placebo e o tratado com testosterona. Eles concluíram que a infusão aguda de testosterona não gerou benefícios, mas também não piorou o quadro clínico dos pacientes (PAUL et al. 2002).

Thompson et al. (2002), avaliaram o efeito da terapia intravenosa de testosterona na isquemia miocárdica em pacientes com doença arterial coronária. Não foi possível observar diferenças entre o grupo placebo e o tratado com testosterona, baseado na análise de parâmetros como pressão arterial sistólica e frequência cardíaca, concluindo que a TRT não promoveu benefícios, mas também não causou nenhum efeito deletério na isquemia.

Rosano et al. (1996) e English et al. (2000), demonstraram que a administração de testosterona pode melhorar a isquemia miocárdica induzida pelo exercício em homens com DAC, gerando sensação de bem estar, sem afetar outros parâmetros bioquímicos. Esses efeitos benéficos foram observados principalmente nos homens que apresentavam níveis menores de testosterona (ENGLISH et al, 2000). Pacientes com angina do peito, após receberem suplementação de testosterona por cerca de três meses, perceberam uma melhora em alguns aspectos que influenciavam na qualidade de vida, principalmente a dor (ENGLISH et al., 2000; ROSANO et al., 1996).

Já Ong et al. (2000) sugerem que a administração aguda de altas doses de testosterona aumenta a reatividade vascular mediada através de um mecanismo endotélio-dependente em homens com DAC. Sugere-se que a testosterona irá prolongar o efeito do óxido nítrico, e que esse possível efeito da testosterona poderia explicar o benefício na isquemia miocárdica (ONG et al., 1999).

Apesar dos resultados obtidos nos estudos apresentados, sabe-se que os eventos cardiovasculares ainda geram controvérsias. Não é possível afirmar que a TRT ofereça riscos cardiovasculares, tendo em vista que também existem pesquisas que indicam benefícios (BASSIL et al. 2009, ROSANO et al. 1996). Soma-se a isso, o fato de que atualmente presença de doença cardiovascular ou níveis elevados de colesterol não são considerados contra-indicações absolutas para a TRT (TENOVER, 1996).

Os resultados encontrados são interessantes, no entanto, uma limitação da maioria dos estudos é que estes envolvem um número reduzido de pacientes, dificultando a extrapolação desses dados para o resto da população. Além disso, a maioria deles não são delineados para examinar diretamente o impacto da reposição sobre a morbidade e mortalidade cardíaca, em geral, esses achados são secundários ao objetivo dos estudos (ENGLISH et al., 2000). Portanto, só será possível confirmar o real risco cardiovascular da TRT através da realização de um grande estudo clínico multicêntrico, com amostragem e duração adequada, que avalie eventos específicos, tais como infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC) (TENOVER, 1996).

### **6.3 Potenciais riscos da Terapia de Reposição de Testosterona (TRT)**

Dentre os riscos associados à TRT, os principais são a hipertrofia benigna da próstata (BPH), indução de câncer de próstata, toxicidade hepática, ginecomastia, policitemia, alterações de pele e apnéia obstrutiva do sono. Estes podem variar conforme a idade, estilo de vida e outras condições clínicas dos pacientes (GOOREN, 2006).

### 6.3.1 Efeitos relacionados à próstata

A reposição androgênica em homens idosos tem se tornado um assunto de crescente interesse, e os eventos relacionados à próstata, como a indução de BPH ou neoplasia, são as principais preocupações, principalmente quando pensamos no tratamento a longo prazo (GOULD; KIRBY, 2006; PASQUALOTTO, 2004). Estima-se que a redução gradual dos níveis de testosterona plasmática coincide com o período no qual, geralmente, também é observado crescimento progressivo da próstata em homens de meia idade (PERCHSKY, 2002).

Há pesquisas que apontam que com 90 dias de terapia já foi possível observar um pequeno aumento, significativo e consistente até o término da terapia, nos níveis de antígeno prostático específico (PSA), embora, os valores se mantiveram abaixo dos valores considerados anormais (McNICHOLAS et al., 2002). Behre et al. (1994) relataram aumento significativo do volume de próstata, ainda nos 6 primeiros meses da terapia.

Segundo Calof et al., (2005) a ocorrência de eventos relacionados à próstata foi bem maior em homens submetidos a TRT do que em aqueles tratados apenas com placebo. A taxa de câncer de próstata, elevação de antígeno prostático específico (PSA) > 4ng/ml e biópsias de próstata também foram maiores no grupo tratado com testosterona, apesar dos resultados encontrados não serem estatisticamente significativos (CALOF et al., 2005).

Estudos randomizados, nos quais foram avaliados os efeitos da TRT em comparação com placebo demonstram uma elevação significativa de PSA no grupo tratado com testosterona (TENOVER, 1996; SNYDER et al., 1999). Tenover (1996), avaliou os efeitos a curto prazo da administração intramuscular de 100 mg por semana de TU e observou um aumento sustentado nos níveis de PSA. Em outro estudo controlado, com duração de 36 meses, o evento adverso mais comum também foi a elevação dos níveis de PSA acima dos valores de referência (SNYDER et al., 1999). Essa alteração não foi observada no grupo tratado com placebo, mas a partir do sexto mês de terapia foi possível detectar um aumento significativo na concentração do antígeno no grupo tratado com testosterona. Contudo, no que se refere as taxas de fluxo de urina e o volume de urina na bexiga pós-micção, não

foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos (SNYDER et al., 1999).

Em contrapartida, há estudos que demonstram não ter ocorrido alteração significativa nos níveis de PSA ou efeitos adversos sobre a próstata, entre o grupo tratado apenas com placebo e o teste (JÚNIOR; CLAPAUCH; 2008; MARKS, 2006; ZGLICZYNSKI et al., 1996), e que também não foi possível detectar nódulos da próstata no exame digital retal (SIH et al., 1997). Holmang et al. (1993) não observaram nenhum aumento significativo nos níveis de PSA durante 8 meses de tratamento, após administração de TU. Já Gooren (2006), documenta uma diminuição no fluxo urinário, mas sem alterações no tamanho da próstata e sem encontrar evidências de desenvolvimento de câncer.

Segundo Behre et al. (1999), a TRT realizada em homens com hipogonadismo resulta em volume de próstata e níveis de PSA semelhantes aos encontrados em homens normais da mesma faixa etária, e ainda, conclui que o crescimento da próstata induzida pela testosterona não deve impedir os homens com hipogonadismo de realizar terapia de reposição de testosterona (BEHRE et al., 1999). Kenny et al., (2001a) identificaram aumento modesto nos níveis de PSA, mas sem resultar em alguma mudança nos sinais e sintomas referentes a hiperplasia prostática. Em um estudo de caso-controle com duração de um ano, Svartberg et al. (2008) também declaram aumento moderado dos níveis de PSA, mas sem ocorrência de agravamento dos sintomas urinários.

Outras pesquisas também não encontraram diferenças significativas no volume da próstata e níveis de PSA entre o grupo controle e o teste, em pacientes submetidos a TRT (EMMELOT-VONK et al., 2008; ENGLISH et al., 2000; HAJJAR et al., 2007; KUHNERT et al., 2005). No estudo realizado por Kuhnert et al., (2005) os níveis de PSA sofreram um ligeiro aumento até a quarta semana, da terapia, mas mantiveram-se dentro do intervalo normal, além disso, eles também não identificaram indícios de desenvolvimento de câncer próstata.

Perchesky et al. (2002), concluíram que a testosterona exógena em homens de meia-idade e idosos, que apresentam disfunção sexual e/ou urinário, poderia reduzir o crescimento da próstata, mas não estabeleceram a sua influência sobre a incidência ou gravidade do cancro de próstata. Esses resultados apesar de animadores são questionáveis devido a uma importante limitação do estudo: foram

avaliados apenas os efeitos nos pacientes submetidos à TRT, sem comparação dos resultados com um grupo controle (PERCHESKY, 2002).

Sobre a indução do câncer, é sabido que o câncer de próstata é uma doença sensível a androgênos, e em geral, o tratamento objetiva reduzir os níveis de testosterona (HOLMANG et al., 1993). Atualmente, há controvérsias sobre a real influência da testosterona no desenvolvimento do câncer de próstata, pois ainda não há boas evidências de que o tratamento com testosterona poderá realmente desencadeá-lo, embora isso venha sendo reportado em algumas situações (CURRAN; BIHRLE, 1999; WANG et al., 2003;).

Existem dados indicando que a prevalência de câncer de próstata em homens que fizeram a reposição é semelhante a encontrada na população em geral (SNYDER et al., 2000; WANG et al., 2000), mas outras evidências afirmam que a testosterona estimula o crescimento e agrava os sintomas em homens com câncer avançado e metastático de próstata (MC CONNELL, 1995).

Um estudo retrospectivo realizado por Rhoden e Morgentaler (2003), não encontrou nenhum aumento do risco de câncer de próstata em homens com hipogonadismo, submetidos à TRT por um ano. A amostra era composta de homens com hipogonadismo que apresentaram o resultado benigno para a biópsia da próstata e homens que apresentaram neoplasia intraepitelial próstatica (PIN), considerada uma lesão pré-cancerígena. Os autores concluíram que a TRT, com duração de um ano, não promoveu aumento significativo nos níveis de PSA ou no risco de câncer, mesmo naqueles portadores de PIN. Os autores afirmam ainda, que a TRT não está contraindicada em homens com história de PIN (RHODEN; MORGENTALER, 2003).

Na mesma linha, temos Sarosdy (2007) e Khera e Lipshultz (2007), sugerindo que homens tratados com sucesso para o câncer de próstata e diagnosticados com hipogonadismo podem ser candidatos para reposição de testosterona após um intervalo prudente, desde que não haja nenhuma evidência clínica ou laboratorial de câncer residual.

Amory et al. (2004), compararam o efeito da TRT associado à finasterida (T + R) e da TRT utilizando apenas testosterona. Observou-se a ocorrência de um pequeno aumento, no entanto, significativo dos níveis de PSA no grupo tratado apenas com testosterona, em comparação com o grupo T+R e placebo. O volume

da próstata também aumentou em ambos os grupos, mas este não foi significativo no grupo que também estava utilizando a finasterida. Assim, a administração de finasterida concomitante à TRT pode ser uma alternativa para atenuar os possíveis efeitos da terapia sobre a próstata.

A presença de câncer de próstata ou de câncer é considerada contra-indicação absoluta para a terapia (GOOREN, 2006). No entanto, nas demais situações, devido a existência de resultados contraditórios, ainda não foi estabelecido um consenso sobre os riscos da TRT relacionados à próstata, sendo imprescindível muita cautela antes de propor a terapia (HOLMANG, 1994).

Por fim, a triagem e monitoramento do paciente é fundamental. Devem ser feitos exames para avaliar o quadro geral do paciente, níveis de PSA, exame digital retal e ainda, caso necessário, a biópsia de próstata, para detectar quaisquer alterações antes mesmo de se iniciar o tratamento, além de monitoramento periódico durante todo o tratamento (BASSIL et al., 2009).

### **6.3.2 Policitemia**

A testosterona está relacionada a elevação dos níveis de hemoglobina, pois irá estimular a eritropoiese. Esse fato pode ser notado até mesmo através dos valores de referência de exames hematológicos, em que os homens apresentam hematócrito maior que as mulheres (BASSIL, 2009).

Simultaneamente ao aparecimento do hipogonadismo tardio percebe-se uma queda nos níveis de hemoglobina. A suplementação de testosterona nesses casos confere resultados satisfatórios na restauração dos níveis de hemoglobina, melhorando alguns sintomas, como a fadiga. No entanto, principalmente em homens idosos, que já possuem outros fatores que os tornam propensos a ocorrência de doenças cardiovasculares, o aumento da viscosidade do sangue pode provocar consequências indesejadas, como doença vascular coronária, prejudicar a circulação vascular periférica ou cerebral, principalmente naqueles que apresentam co-morbidades que também são fatores de risco, como a DPOC (BASSIL et al. 2009; KAZI et al. 2007; SWERDLOFF; WANG 2004).

A administração injetável de testosterona parece estar mais relacionada a ocorrência de eritrocitose do que as preparações tópicas (KENNY et al., 2001a).

Acredita-se que o aumento da hemoglobina é dose-dependente (KAZI et al. 2007). De acordo com Wang (2000), o risco de policitemia (elevação do hematócrito acima de 51%) é mais frequente quando se utilizam doses suprafisiológicas.

Vários estudos demonstram que homens submetidos a TRT sofrem um aumento significativo do hematócrito quando comparados com grupos tratados com placebo. Na maioria deles, o hematócrito aumentou em média de 2,5% a 5% sobre os valores da linha de base durante tratamento, e entre 6% e 25% dos sujeitos do estudo desenvolveram hematócrito elevações acima do limite fisiológico (AMORY et al., 2004; KENNY et al., 2001a; CLAGUE et al., 1999; SNYDER et al., 1999; HARMAN et al., 2000; DRINKA et al., 1995; ENGLISH et al., 2000), no entanto, elevações significativas no hematócrito foram observadas apenas em alguns estudos (KENNY et al. 2001a; ENGLISH et al., 2000).

Meta-análise realizada em 2005, concluiu que o evento mais comum associado à TRT é a elevação do hematócrito. Os homens tratados com testosterona foram quatro vezes mais propensos a apresentar hematócrito acima de 50% (CALOF et al., 2005).

O risco de policitemia vinculado à TRT já está bem estabelecido. Vê-se que já é possível observar aumento significativo do hematócrito em apenas 90 dias de TRT (Mc NICHOLAS et al., 2002). Com isso, a avaliação hematológica deve ser realizada periodicamente. Recomenda-se que seja feita antes de iniciar o tratamento e a cada 4 meses durante o mesmo. Após o término, deve-se fazer avaliação anual para monitorar os pacientes e observar possíveis efeitos a longo prazo. Em alguns casos, é necessário, ainda, a realização de flebotomia periódica, para reduzir o hematócrito e mantê-lo abaixo de 52% a 55% (GRUENEWALD; MATSUMOTO, 2003).

### **6.3.3 Outros efeitos relacionados à terapia**

Apnéia do sono, ginecomastia, acne e hepatotoxicidade também são efeitos adversos que podem estar relacionados à TRT (GOOREN, 2006; GRUENEWALD; MATSUMOTO, 2003). Em geral, poucos estudos relatam a ocorrência desses efeitos, e quando ocorrem, em geral, acometem um reduzido número de pacientes (HAJJAR et al., 1997; HAREN et al., 2005; MORALES et al. 1997; TENOVER, 1997).

Existem relatos demonstrando que a terapia com testosterona pode piorar apnéia do sono obstrutiva pré-existente. Todavia, essa relação ainda é mal compreendida. Um estudo controlado, com duração de três anos, com uma amostra composta de cerca de 100 homens idosos, não observou nenhum aumento nos episódios de apnéia (TENOVER, 1997).

Outro efeito que é ocasionalmente observado é o desenvolvimento das mamas, e parece que homens mais velhos são mais propensos (TENOVER, 2003). Morales et al. (1997), identificaram apenas um paciente com efeitos na mama e desenvolvimento de acne. Além disso, esses eventos são mais frequentes quando se atinge níveis séricos muito elevados de testosterona, comuns com a administração de ésteres de testosterona injetáveis ou com implantes subdérmicos. Não obstante, são reações adversas facilmente controladas com ajuste de dose ou substituição da forma farmacêutica empregada (TENOVER, 2003).

A ocorrência da hepatotoxicidade, por sua vez, está mais relacionada ao uso das preparações orais, sendo que estas estão em desuso (EMMELOT-VONK, et al. 2008).

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseando-se nos achados disponíveis sobre a terapia de reposição androgênica em homens idosos com hipogonadismo tardio, o estudo permitiu identificar como evidências:

- A terapia de reposição de testosterona em homens idosos com hipogonadismo tardio parece exercer efeitos benéficos como a restauração da massa óssea, força muscular e composição corporal, restauração da libido, função sexual, melhorias relacionadas ao humor e percepção de qualidade de vida, e ainda, esses efeitos são melhores observados em homens que apresentam níveis mais baixos de testosterona;
- O risco de policitemia está bem estabelecido, no entanto, ainda não há um consenso sobre os efeitos da reposição no sistema cardiovascular e em eventos relacionados à próstata. Necessita-se da realização de um grande estudo clínico, multicêntrico, que avalie especificamente esses eventos a longo prazo;
- Efeitos como apnéia do sono, acne e ginecomastia são incomuns e facilmente controlados com ajuste de dose ou substituição da forma farmacêutica, e a hepatotoxicidade está limitada aos agentes orais;
- Viu-se que devido a conveniência e, principalmente, devido a obtenção de níveis hormonais satisfatórios, as preparações transdérmicas, têm sido apontadas como excelentes alternativas a serem utilizadas no tratamento. No entanto, atualmente as preparações farmacêuticas mais utilizadas pela maioria dos pacientes ainda são as injeções intramusculares.
- A terapia somente está indicada em homens idosos sintomáticos. Quando os efeitos da deficiência androgênica geram efeitos em tal proporção capaz de afetar a qualidade de vida no paciente. O diagnóstico do hipogonadismo tardio deve ser baseado na associação de sinais e sintomas específicos e níveis séricos de testosterona abaixo dos valores de referência para a faixa etária;
- Até que sejam elucidadas todas as questões, a TRT permanece contraindicada em pacientes com câncer de próstata, hiperviscosidade,

eritrocitose, apnéia obstrutiva do sono não tratada e insuficiência cardíaca grave.

- No entanto, o presente trabalho conta com algumas limitações. Ressalta-se que só foram incluídos na revisão aqueles artigos disponíveis pelo Virtual Private Network (VPN) da Universidade de Brasília (UnB) e que a pesquisa foi realizada apenas nas bases de dados PubMed e SciELO. Assim, para se obter resultados mais representativos sobre a TRT, existe a necessidade da realização de uma revisão sistemática, com a busca em mais bases de dados, e ainda, a análise da qualidade das evidências apresentadas.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALABAMA, Birmingham. Treatment of androgen deficiency in the aging male. **Fertility and Sterility**, v. 81, n. 5, May. 2004.

ALEXANDERSEN, Peter; CHRISTIANSEN, Claus. The aging male: testosterone deficiency and testosterone replacement. An up-date, **Atherosclerosis**, n. 173, p. 157-169, 2004.

ALLAN, Carolyn A; MCLACHLAN, Robert I. Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men, **Clinical Endocrinology**, v. 60, p. 653–670, 2004.

AMORY, John K. et al. Exogenous Testosterone or Testosterone with Finasteride Increases Bone Mineral Density in Older Men with Low Serum Testosterone, **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n.2, p. 503-510, 2004.

ANNEWIEKE W. Van Den BELD et al. Measures of Bioavailable Serum Testosterone and Estradiol and Their Relationships with Muscle Strength, Aging Study (EMAS). **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 5, p.1508-1516, May. 2012.

AVERSA, A. et al. Effects of Testosterone Undecanoate on Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Middle-Aged Men With Late-Onset Hypogonadism and Metabolic Syndrome: Results From a 24-Month, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, **J Sex Med**, 2010.

AVERSA, Antonio et al. Hormonal Supplementation and Erectile Dysfunction, **European Urology**, v. 45, p. 535–538, 2004.

BAIN, Jerald. Testosterone and the aging male: To treat or not to treat? **Maturitas**, v. 66, p. 16–22, 2010.

BAIN, Jerald. Testosterone replacement therapy for aging men. **Canadian Family Physician**, v. 47, p.91-97, jan. 2001.

BANKS, W.A; MORLEY, J.E. Endocrine And Metabolic Changes In Human Aging, **Age**, v. 23, p. 103-115, 2000.

BASSIL, Nazem et al.. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, n. 5, p. 427-448, 2009.

BASSIL, Nazem; MORLEY, John E. Late-Life Onset Hypogonadism: A Review. **Clin Geriatr Med**, n. 26, p. 197–222, 2010.

BEHRE, Hermann M et al. Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7–10 years, **Clinical Endocrinology**, v.50, p. 629–635, 1999.

BEHRE, Hermann M. et al. Long-Term Effect of Testosterone Therapy on Bone Mineral Density in Hypogonadal Men, **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 82, n. 8, 1997.

BHASIN, Shalender; BASARIA, Shehzad. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men, **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 25, p. 251-270, 2011.

BOULOUX, Pierre. Testim ® 1% Testosterone Gel for the Treatment of Male Hypogonadism, **Clinical Therapeutics**, v. 27, n. 2, 2005.

BREUER, Brenda et al. Relationships of sex hormone levels to dependence in activities of daily living in the frail elderly, **Maturitas**, p. 147-159, Mar. 2001.

BUVAT, Jacques; BOUJADOUE, Gilbert. Testosterone replacement therapy in the ageing man, **Jmhg**, v. 2, n. 4, p. 396–399, Dec. 2005.

CALOF, Olga M. Adverse Events Associated With Testosterone Replacement in Middle-Aged and Older Men: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. **Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES**, v.6, n. 11, p. 1451-1457, 2005.

CELOTTI, F.; CESI, N. Anabolic Steroids: A review of their effects on the muscles, of their possible mechanisms of action and of their use in athletics. **J. Steroid Biochem. Molec. Biol.**, Oxford, v.43, n.5, p.469-477, 1992.

CLAPAUCH, Ruth et al. Laboratory Diagnosis of Late-Onset Male Hypogonadism Andropause, **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**, v.52, n. 9, p. 1430-1438, 2008.

CLAPAUCH, Ruth et al. Risk of Late-Onset Hypogonadism (Andropause) in Brazilian Men over 50 Years of Age with Osteoporosis: Usefulness of Screening Questionnaires, **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**, v. 52, n. 9, p. 1439-1447, 2008.

CLARKSON, P.M.; THOMPSON, H.S. Drugs and sport - Research findings and limitations. **Sports Med.**, Auckland, v.24, n.6, p.366-384, 1997.

COMPSTON, JULIET E. Sex Steroids and Bone, **Physiological Reviews**, v. 81, n. 1, Jan. 2001.

CORONA, G; RASTRELLI, G; MAGGI, M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: Systematic review and meta-analysis of TRT outcomes, **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 27, p. 557–579, 2013.

COWARD, Robert M. et al. Prostate-specific antigen changes and prostate cancer in hypogonadal men treated with testosterone replacement therapy, **BJU International**, v. 103, p. 1179-1183, 2008.

CUNHA, Tatiana Sousa et al. Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva, **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, n. 2, abr./jun., 2004

DAWSON, R,T. Drugs in sport - the role of the physician. **J. Endocrinol.**, v.170, n.1, p.55-61, 2001.

DOBS, Adrian S. The role of accurate testosterone testing in the treatment and management of male hypogonadism. **Steroids**, v. 73, n. 12, p. 1305-1310, dez. 2008.

EBERT, T. et al. The Current Status of Therapy for Symptomatic Late-Onset Hypogonadism with Transdermal Testosterone Gel, **European Urology**, v. 47, p. 137–146, 2005.

EMMELOT-VONK, Marielle H. et al. Effect of Testosterone Supplementation on Functional Mobility, Cognition, and Other Parameters in Older Men A Randomized Controlled Trial, **JAMA**, v. 299, n. 1, Jan. 2008.

ENGLISH, K. et al. Low-Dose Transdermal Testosterone Therapy Improves Angina Threshold in Men With Chronic Stable Angina: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, **American Heart Association**, v. 102, p. 1906-1911, may. 2000.

GIANNOULIS, Manthos G. et al. Hormone Replacement Therapy and Physical Function in Healthy Older Men. Time to Talk Hormones?, **Endocrine Reviews**, v. 33, p. 314–377, 2012.

GOOREN, L. Risks of androgen therapy, **Journal of Men's Health and Gender**, v. 3, n. 4, p. 404–409, Dec. 2006.

GOULD, D. C; KIRBY, R. S. Testosterone replacement therapy for late onset hypogonadism: what is the risk of inducing prostate cancer? **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, v. 9, p. 14–18, 2006.

GRAY, Peter B. et al. Dose-Dependent Effects of Testosterone on Sexual Function, Mood, and Visuospatial Cognition in Older Men, **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 7, p. 3838–3846, 2005.

GRECO, Emanuela A; SPERA, Giovanni; AVERSA, Antonio. Combining Testosterone and PDE5 Inhibitors in Erectile Dysfunction: Basic Rationale and Clinical Evidences, **European Urology**, v. 50, p. 940–947, 2006.

GREENSTEIN, Alexander et al. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? **The Journal Of Urology**, v. 173, 530–532, Feb. 2005.

GROBER, E.D. et al. Efficacy of changing testosterone gel preparations (AndroGel or Testim) among suboptimally responsive hypogonadal men, **International Journal of Impotence Research**, v.20, p. 213–217, 2008.

GRUENEWALD, David A; MATSUMOTO, Alvin M. Testosterone Supplementation Therapy for Older Men: Potential Benefits and Risks, **J Am Geriatr Soc**, v. 51, p. 101–115, 2003.

HAJJAR, Ramzi R., KAISER, Fran E; JOHN MORLEY. E. Outcomes of Long-Term Testosterone Replacement in Older Hypogonadal Males: A Retrospective Analysis, **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.82, n. 11, 1997.

HAREN, Matthew T. et al. Effect of oral testosterone undecanoate on visuospatial cognition, mood and quality of life in elderly men with low-normal gonadal status, **Maturitas**, v. 50, p. 124–133, 2005.

HARMAN, S. Mitchell; BLACKMAN. Marc R. The Effects of Growth Hormone and Sex Steroid on Lean Body Mass, Fat Mass, Muscle Strength, Cardiovascular Endurance and Adverse Events in Healthy Elderly Women and Men, **Hormone Research**, v. 60, p. 121-124), 2003. Supplementum 1.

HOLLAND-HALL C. Performance-enhancing substances: is your adolescent patient using? **Pediatr Clin North Am**, v. 54,n. 4, p. 651-62, 2007.

ISIDORI, Andrea M. et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis, **Clinical Endocrinology**, v. 63, p. 280–293, 2008.

ISIDORI, Andrea M. et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis, **Clinical Endocrinology**, v. 63, p. 381–394, 2005.

JOCKENHOVEL F. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in hypogonadal men. **Clin Endocrinol**, v. 45, p. 61–71, 1996.

JÚNIOR, Edésio Seara de Andrade et al. Short term testosterone replacement therapy improves libido and body composition, **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**, v. 53, n. 8, p. 996-1004, 2009.

KATZNELSON, Laurence et al. Effects of modest testosterone supplementation and exercise for 12 weeks on body composition and quality of life in elderly men, **European Journal of Endocrinology**, v. 155, p. 867–875, 2006.

KELLEHER S, CONWAY AJ, HANDELSMAN DJ. Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. **Clin Endocrinol**, v. 55, p. 531–536, 2001.

KENNY, Anne M. Determinants of Bone Density in Healthy Older Men With Low Testosterone Levels, **Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES**, v. 55A, N. 9, P.492–497, 2000.

KENNY, Anne M. et al.. Effects of Transdermal testosterone on Bone and Muscle in Older Men With Low Bioavailable Testosterone Levels. **Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES**, Local de publicação, v. 56A, n. 5, p.266-272, **data de publicação**, 2001.

KUHNERT, B et al. Testosterone substitution with a new transdermal, hydroalcoholic gel applied to scrotal or non-scrotal skin: a multicentre trial, **European Journal of Endocrinology**, v. 153,p. 317–326, 2005.

LEE, Yaelim. Androgen deficiency syndrome in older people, **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 26, p. 179–186, 2014.

LIVERMAN CT, BLAZER DG. Testosterone and aging: clinical research directions. Institute of Medicine. Washington: **National Academies Press**, 2004.

LYNGDORF, P; HEMMINGSEN, L. Epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors: a practice-based study in Denmark, **International Journal of Impotence Research**, v. 16, p. 105–111, 2004.

MARKS, Leonard S. et al. Effect of Testosterone Replacement Therapy on Prostate Tissue in Men With Late-Onset Hypogonadism: A Randomized Controlled Trial, **JAMA**, v. 296, p. 2351-2361, 2006.

MATSUMOTO, Alvin M. Testosterone Administration in Older Men. **Endocrinol Metab Clin N Am**, n. 42, p. 271–286, 2013.

McNICHOLAS, T.A. et al. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function, **BJU International**, v. 91, n. 1, Jan. 2003.

MEIKLE, A. Wayne et al. Prostate size in hypogonadal men treated with a Nonscrotal permeation-enhanced testosterone transdermal system, **Urology**, v. 49, p. 191-196, 1997.

MOLLE, Ana Carolina M. et al. Fatores psicofisiológicos na terapia de reposição hormonal em homens, **Ciências & Cognição**, v. 03, p. 04-09, 2004.

MORALES, A. J. et al. The effect of six months treatment with a 100mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women, **Clinical Endocrinology**, v. 49, p. 421–432, 1998.

MORALES, Alvaro et al. Testosterone supplementation for hypogonadal impotence: assessment of biochemical measures and therapeutic outcomes, **The Journal Of Urology**, v. 157, p. 849-854, Mar. 1997

MORLEY, John E. Testosterone Replacement in Older Hypogonadal Men: A 12-Month Randomized Controlled Trial. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, USA, v. 82, n. 6, p. 1661-1667, 1997.

MORLEY, John E; PERRY, H.M. Androgen treatment of male hypogonadism in older males. **The Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, n. 85, p. 367–373, 2003.

MYERS, Jeremy B; MEACHAM, Randall B. Androgen Replacement Therapy in the Aging Male, **Urology**, v. 5, n. 4, p. 216-226, 2003.

NAKHAI-POUR, Hamid Reza et al. Oral testosterone supplementation and chronic low-grade inflammation in elderly men: A 26-week randomized, placebo-controlled trial, **American Heart Journal**, v. 154, n. 7, p. 1228-1228, Dec. 2007.

NIESCHLAG, Eberhard. Testosterone treatment comes of age: new options for Older Hypogonadal Males: A Retrospective Analysis, **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 82, n. 11, 1997.

OTTENBACHER, Kenneth J. et al. Androgen Treatment and Muscle Strength in Elderly Males: A Meta-Analysis, **J Am Geriatr Soc.**, v. 54, n. 11, p. 1666–1673, Nov. 2006.

PAGE, Stephanie T. et al. Exogenous Testosterone (T) Alone or with Finasteride Increases Physical Performance, Grip Strength, and Lean Body Mass in Older Men with Low Serum T, **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 3, p. 1502–1510, 2005.

PECHERSKY, A. V. et al. Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, estradiol and prostate volume, **International Journal Of Andrology**, v. 25, p. 119–125, 2002.

PHILLIPS, Gerald B., PINKERNEL, Bruce H. I, Tian-Yi Jing. The Association of Hypotestosteronemia With Coronary Artery Disease in Men, **Arteriosclerosis and Thrombosis**, v. 14, n. 5, may. 1994.

PINSKY, Michael R; HELLSTROM, Wayne J. G. Hypogonadism, ADAM, and hormone Replacement. **Therapeutic Advances in Urology**, v.2, n. 3, p.94-104, Jun. 2010.

RAYNAUD, Jean-Pierre. Testosterone deficiency syndrome: Treatment and cancer risk, **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, v. 114, p. 96–105, 2009.

REDDY, P. et al. The effect of testosterone on health-related quality of life in elderly males ± a pilot study, **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 25, p. 421-426, 2000.

RHODEN, Ernani Luis; AVERBECK, Márcio Augusto. Câncer de próstata e testosterona: riscos e controvérsias, **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**, v. 53, n. 8, p. 956-962, 2009.

RHODEN, Ernani Luis; MORGENTALER, Abraham. Risks of Testosterone-Replacement Therapy and Recommendations for Monitoring, **New England Journal Medicine**, v. 92, p. 350:482, 2004.

RIBEIRO, P. C.O uso indevido de substâncias: esteróides anabolizantes e energéticos. **Adolesc Latinoam**, v. 2, n. 2, p. 97-101, 2001.

ROSENTHAL, Brian D. et al. Adjunctive use of androgel (testosterone gel) with sildenafil to treat erectile dysfunction in men with acquired androgen deficiency syndrome after failure using sildenafil alone, **Urology**, v. 67, p. 571–574, 2006.

SAAD, Farid et al. Effects of testosterone on the lower urinary tract go beyond the prostate: New insights, new treatment options, **Arab Journal of Urology**, v. 9, p. 147–152, 2011.

SCHMIDT, Peter J. et al. The Effects of Pharmacologically Induced Hypogonadism on Mood in Healthy Men, **Arch Gen Psychiatry**, v.61, p. 997-1004, 2004.

SCHOUSBOE, John T., et al. Cost-effectiveness of Bone Densitometry Followed by Treatment of Osteoporosis in Older Men, **JAMA**, v. 298, n. 6, p. 629-637, 2007.

SCOTT, D. M et al. Anabolic steroid use among adolescents in Nebraska schools. **Am J Health-Syst Pharm**, v. 53, p. 2068-2072, 1996.

SEAL, Leighton J. Male hypogonadism and testosterone replacement therapy, **Medicine**, v. 41, n. 10, 2013.

SEIDMAN, Stuart N; WEISER, Mark. Testosterone and Mood in Aging Men, **Psychiatr Clin N Am**, v. 36, p. 177–182, 2013.

SELVIN, Elizabeth et al. Prevalence and Risk Factors for Erectile Dysfunction in SHABSIGH, R. et al. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone, **The Journal Of Urology**, v. 172, p. 658–663, Aug. 2004.

SHABSIGH, R. The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function, **World Journal Urology**, v. 15, p. 21-26, 1997.

SHORTRIDGE, Emily F., et al. Experiences and treatment patterns of hypogonadal men in a U.S. health system. **The International Journal of Clinical Practice**, Mar. 2014.

SIH, Rahmawati et al. Testosterone Replacement in Older Hypogonadal Men: A 12-Month Randomized Controlled Trial, **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.82, n.6, 1997.

SNYDER, Peter J. et al. Effect of Testosterone Treatment on Body Composition and Muscle Strength in Men Over 65 Years of Age, **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 8, Aug. 1999.

SNYDER. Peter J. et al. Effect of Testosterone Treatment on Bone Mineral Density in Men Over 65 Years of Age, **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 6, 1999.

SHAHIDI, Nasrollah T. A Review of the Chemistry, Biological Action, and Clinical Applications of Anabolic-Androgenic Steroids, **Clinical Therapeutics**, v. 23, n. 9, 2001.

SULLIVAN, Mack Lee et al. The Cardiac Toxicity of Anabolic Steroids, **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 41, v. 1, p. 1-15, July/Aug. 1998.

SVARTBERG, J. et al. Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip, **International Journal of Impotence Research**, v. 20, p. 378–387, 2008.

SWERDLOFF; Ronald S; WANG, Christina. Androgens and the ageing male, **Best Practice & Research Clinical Endocrinology**, v. 18, n. 3, p. 349–362, 2004.

TENOVER, J. Lisa. Male Hormone Replacement Therapy Including “Andropause”. **Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America**, v. 27, n. 4, 1998.

TENOVER, J. Lisa. The Androgen-Deficient Aging Male: Current Treatment Options, **Urology**, v. 5, p. s22-s28, 2003. Supplementum 1.

THOMPSON, Paul D. et al. Effect of intravenous testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease, **American Heart Journal**, v. 143, n. 2, p. 249-256, feb. 2002.

ULLAH, M. Iftekhar; RICHE, Daniel M,Christian, KOCH, A. Transdermal testosterone replacement therapy in men, **Drug Design, Development and Therapy**, v.8, p. 101–112, 2014.

VERMEULEN A. Androgen replacement therapy in the aging male: a critical evaluation. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, p. 2380-90, 2001.

WANG, Christina. et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. **European Journal of Endocrinology**, v. 159, n. 5, p.507-514, Nov. 2008.

WANG C et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. Testosterone Gel Study Group. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, p. 2839-53, 2000.

WEBB, Carolyn M; COLLINS, Peter. Testosterone and coronary artery disease in men, **Maturitas**, v. 67, p. 15-19, 2010.

WHITSEL, Eric A. et al. Intramuscular Testosterone Esters and Plasma Lipids in Hypogonadal Men: A Meta-analysis, **The American Journal of Medicine**, v. 111, n. 4, p. 261–269, Sept. 2001.

WU, F.C. Endocrine aspects of anabolic steroids. **Clin. Chem.**, Washington, v.43, n.7, p.1289-1292, 1997.

WU, Fred; SHANKAR, Srinivas U. Testosterone replacement therapy. **The Medicine Publishing Company Ltd**, v. 33, 2005.

WU, Frederick C.W et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men, **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 2, July. 2010.

YAMAGUCHI, Kohei et al. The efficacy of androgen replacement therapy in men with late-onset hypogonadism. **Journal of Men's Health**, v. 8, p.46-49, abr. 2011. Supplementum 1.

YASSIN, A. A; SAAD, F. Dramatic improvement of penile venous leakage upon testosterone administration. A case report and review of literature, **Andrology**, v. 38, n. 1, p. 34–37, Feb. 2006.

ZGLICZYNSKI, Stefan et al. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men, **Atherosclerosis**, v. 121, p. 35-43, 1996.

ZITZMANN, M; NIESCHLAG, E. Hormone substitution in male hypogonadism. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.161, p. 73–88, 2000.