

# Consenso Latino-Americano sobre **DAEM**

Dr. Edgardo Becher  
Dr. Luiz Otavio Torres  
Dr. Sidney Glina



São Paulo  
2013  
1º Edição

 Editora  
**PLANMARK**

© 2013 Planmark Editora Ltda.

Proibida a reprodução total ou parcial deste livro sem a permissão escrita da  
**Planmark Editora Ltda.**

Diretora executiva: Marielza Ribeiro  
Gerente administrativa: Lilian Romão  
Gerente editorial: Karina Ribeiro  
Gerente de novos negócios: Fábio Leal  
Coordenadora editorial: Luana Franco  
Projeto gráfico: Carlos Alberto Martins  
Diagramação: Gregório Stayros Dipapidis

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Consenso Latino-Americano sobre DAEM / [editores]  
Edgardo Becher, Luiz Otavio Torres, Sidney Glina  
. -- São Paulo : PlanMark, 2013.

Vários autores.

1. Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino (DAEM) 2. Envelhecimento sexual masculino 3. Reposição hormonal 4. Testosterona I. Becher, Edgardo. II. Torres, Luiz Otavio. III. Glina, Sidney.

ISBN 978-85-60566-36-5

13-07338

CDD-616.693  
NLM-WJ-702

Índices para catálogo sistemático:

1. Reposição de testosterona para a deficiência androgênica do envelhecimento masculino : Medicina 616.693
2. Reposição de testosterona para a deficiência androgênica do envelhecimento masculino : Medicina WJ-702

 Editora  
 PLANMARK



© 2013 Planmark Editora Ltda. - Todos os direitos reservados. [www.editoraplanmark.com.br](http://www.editoraplanmark.com.br)  
O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es)  
e não reflete necessariamente a posição da Planmark Editora Ltda. OS 3358

# Índice



- 7** Introdução
- 9** Autores
- 10** Capítulo 1  
Fisiologia da testosterona no envelhecimento masculino
- 26** Capítulo 2  
Diagnóstico clínico-laboratorial da Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino ou hipogonadismo tardio do adulto
- 35** Capítulo 3  
Contraindicações para a reposição de testosterona na Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino
- 39** Capítulo 4  
Como realizar o tratamento da reposição hormonal com testosterona e sua continuidade
- 46** Capítulo 5  
Importância da síndrome metabólica, obesidade e diabetes nas concentrações de testosterona

- 55** Capítulo 6  
Risco cardiovascular e mortalidade: papel da testosterona
- 63** Capítulo 7  
Administração dos potenciais efeitos adversos associados à Terapia de Reposição com Testosterona
- 71** Capítulo 8  
Benefícios da reposição de testosterona
- 81** Capítulo 9  
Terapia de reposição de testosterona em casos especiais: Hepatopatias, Nefropatias, HIV, Hiperplasia Prostática Benigna, Depressão
- 85** Capítulo 10  
Terapia de reposição de testosterona em homem tratado por câncer de próstata

# Introdução



**A** Sociedade Latino-Americana de Medicina Sexual – SLAMS – organizou o I Consenso Latino-Americano sobre a Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino.

Este Consenso contou com a presença de várias das mais importantes autoridades no assunto na América Latina.

O trabalho iniciou-se em abril de 2012 com a seleção da literatura pertinente nas bases de dados como Pubmed e Lilacs. Com os textos nas mãos os grupos prepararam um esboço com os dados, analisando as evidências utilizando os níveis de evidência de Oxford – Centro de Medicina Baseada em Evidências, versão 2011<sup>1</sup>. Nos dias 2 e 3 de setembro de 2012 todos se reuniram em Cartagena, Colômbia, e finalizaram e aprovaram este texto que agora chega para os leitores.

Foi um árduo e intenso trabalho, mas que frutificou em um texto que será útil para os profissionais que militam na área da Medicina Sexual e seus pacientes.

Este Consenso só foi possível graças ao patrocínio irrestrito da Bayer Healthcare, a quem agradecemos imensamente.

**Dr. Edgardo Becher**  
**Dr. Luiz Otavio Torres**  
**Dr. Sidney Glina**  
Coordenadores

---

1. OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

As evidências deste Consenso foram avaliadas de acordo com o sistema de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, na sua versão de 2011<sup>1</sup>.

### Níveis de evidência 2011 do Centro Oxford para a Medicina Baseada em Evidência [3]

Pergunta: Esta intervenção ajuda? (Benefícios do tratamento)

Nível 1	Revisão sistemática de ensaios aleatorizados ou ensaios de n-de-1
Nível 2	Ensaio aleatorizado ou estudo observacional com efeito dramático
Nível 3	Ensaio de grupos controlado não aleatorizado ou estudos de acompanhamento
Nível 4	Estudos de séries de casos, de casos controle ou estudos controlados historicamente
Nível 5	Raciocínio baseado no mecanismo

<sup>1</sup> OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

# Autores



**Edgardo Becher** • *Urologista*

**Luiz Otavio Torres** • *Urologista*

**Geraldo Faria** • *Urologista*

**Ernani Rhoden** • *Urologista*

**Carlos da Ros** • *Urologista*

**Fernando Facio** • *Urologista*

**Archimedes Nardoza** • *Urologista*

**João Afif Abdo** • *Urologista*

**Ricardo Meirelles** • *Endocrinologista*

**Elaine Costa** • *Endocrinologista*

**Roberto D. Miranda** • *Cardiologista*

**Gerson Lopes** • *Sexólogo*

**Eusebio Rubio** • *Sexólogo*

**Luis Fernando Quinzaños** • *Urologista*

**Mariano Stomayor** • *Urologista*

**Fernando Ugarte** • *Urologista*

**José Antonio Garcia** • *Urologista*

**Romulo Aponte** • *Sexólogo*

**Anselmo Palacios** • *Endocrinologista*

**Hernan Aponte** • *Urologista*

**Juan Uribe** • *Urologista*

**Julio Ferrer** • *Urologista*

**Cesar Gonzales Encinales** • *Urologista*

**Osvaldo Mazza** • *Urologista*

**Miguel Rivero** • *Urologista*

**Amado Bechara** • *Urologista*

**Adrian Momesso** • *Urologista*

**Juan Andrés Venegas** • *Urologista*

**José Arias** • *Urologista*

**Arai Vela** • *Urologista*

**Sidney Glina** • *Urologista*

# Capítulo 1

## Fisiologia da testosterona no envelhecimento masculino

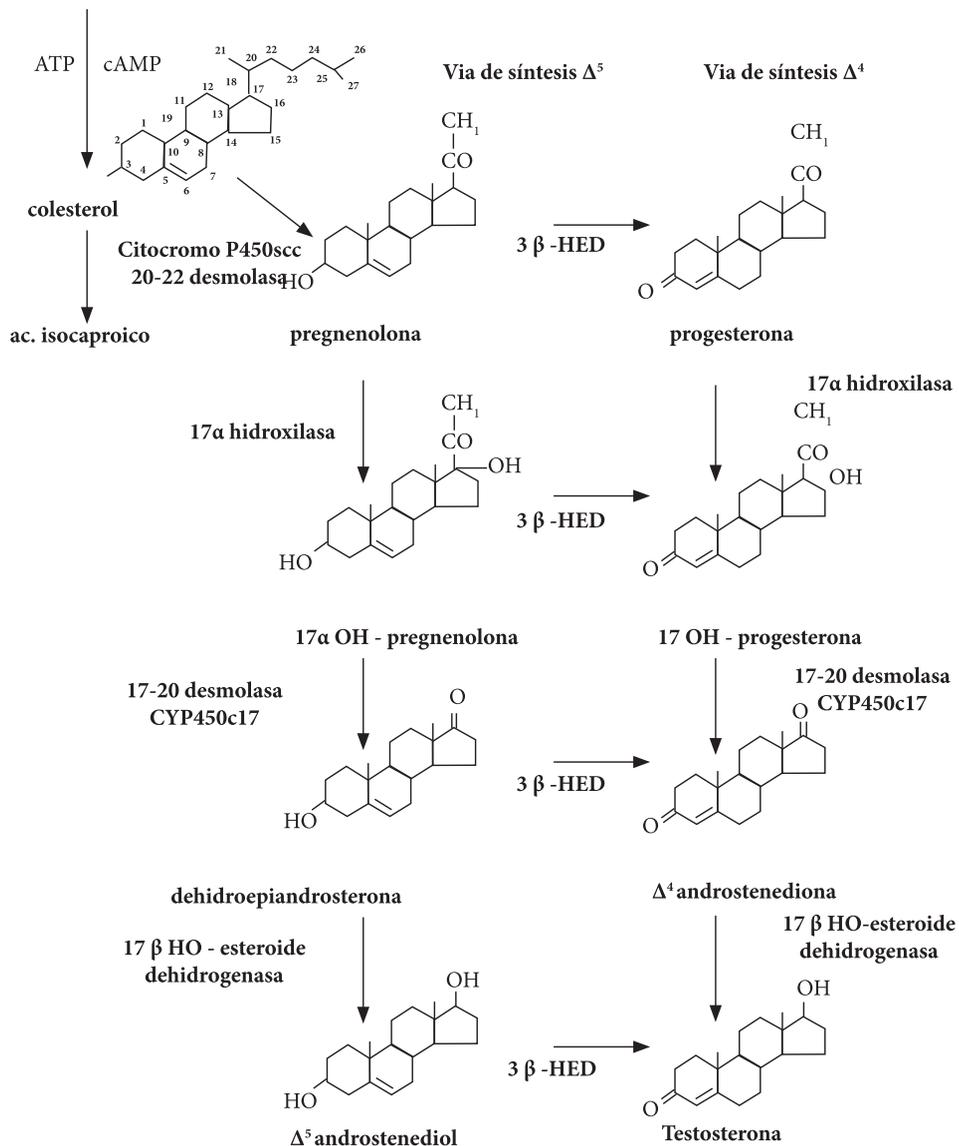


### Síntese, transporte e metabolismo da testosterona

A testosterona é o principal andrógeno circulante, secretado principalmente pelas células de Leydig do testículo a partir de uma molécula de colesterol.<sup>1,2</sup> A secreção diária de testosterona testicular é de 10 mg, aos quais devem-se agregar aproximadamente 500 µg aportados pelas glândulas adrenais e a conversão periférica de androstenediona. Sua produção se inicia pela mobilização dos ésteres de colesterol (27 átomos de carbono) desde os vacúolos de gordura até as mitocôndrias, sua hidroxilação e a posterior conversão em pregnenolona (21 átomos de carbono). Esta transformação inicial é conseguida através do complexo enzimático do citocromo CYP450 ou P450<sub>scc</sub> (*scc*: *side chain cleavage*). A partir daí, a conversão da pregnenolona para testosterona pode ocorrer através de duas vias de síntese; a via  $\Delta 5$  ou  $\Delta 4$  (Figura 1).<sup>3-5</sup>

A produção da testosterona testicular é iniciada pelo hormônio luteinizante (LH) e em menor medida por outros indutores expressados pelas células de Sertoli e o interstício testicular.<sup>6-10</sup> Esses indutores são constituídos por hormônios, neurotransmissores e fatores de crescimento. Destaca-se a interleucina 1, IL-1, que tem demonstrado capacidade de estimular a secreção de testosterona e cumpre o papel de mediador parácrino com uma

**Figura 1.** Síntese da testosterona a partir dos ésteres de colesterol. A ação do CYP450sc na pregnenolona (mitocôndrias); o resto das reações no sistema reticuloendoplasmático. Existem duas vias de síntese, a da dupla união C5-C6 ( $\Delta^5$ ) e a da dupla união C4-C5  $\Delta^4$ . Os progestágenos (pregnenolona, 17 $\alpha$ -hidroxipregnenolona, progesterona e 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona) têm 21 átomos de carbono e os andrógenos desidroepiandrosterona, androstenediol, androstenediona e testosterona 19 átomos de carbono (17-20 desmolase). A 17 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase (17 $\beta$ -HED) permite atalhos entre ambas as vias de sínteses.



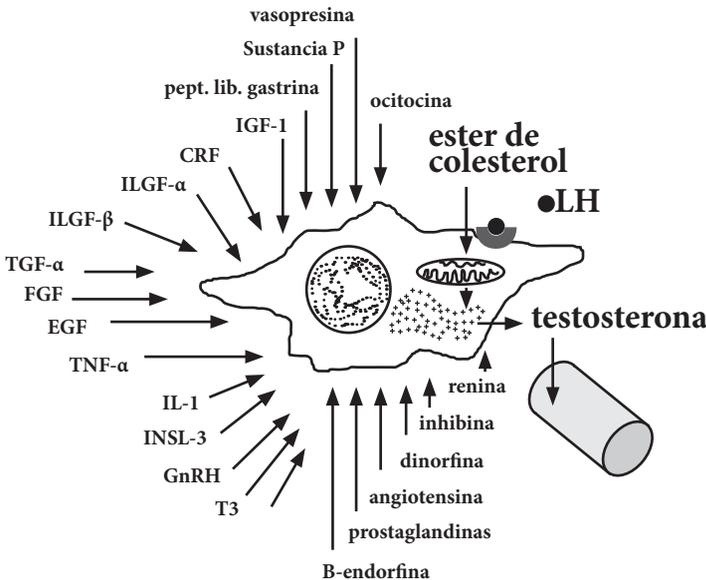
interação positiva com os hormônios de crescimento na produção de testosterona.<sup>10,11</sup> Outro fator, a tri-iodotironina (T3), atua sobre as células de Leydig induzindo a esteroidogênese e aumentando diretamente os receptores celulares de LH<sup>12,13</sup> (Figura 2).

O hipotálamo sintetiza um decapeptídeo, o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) que é responsável por estimular a hipófise a produzir o LH e o hormônio foliculo-estimulante (FSH). É produzido em pulsos a cada 90 a 120 minutos, sendo o pico no horário da manhã, ao despertar, apresentando menor concentração no horário da tarde. Tanto o hipotálamo como a hipófise têm receptores para andrógenos e estrógenos. Experimentalmente, os andrógenos puros, como a testosterona e a di-hidrotestosterona (DHT), reduzem a frequência da pulsação de LH, enquanto o estradiol reduz a amplitude.<sup>14-16</sup>

Na circulação sanguínea, 2% (0,5%-3%) da testosterona circulam livre como uma molécula com forte atividade e disponibilidade biológica; 38% (30% a 48%) circulam ligada a uma betaglobulina pela qual possui grande afinidade, *sex hormone binding globulin*, SHBG, ou globulina ligada aos hormônios sexuais; e 60% (50%-68%) restante circulam ligada à albumina, sendo essa uma frágil conjugação que facilita a sua disponibilidade.<sup>17-21</sup>

A testosterona livre difunde-se passivamente dentro das células-alvo onde é convertida pela enzima 5 $\alpha$ -redutase para di-hidrotestosterona (DHT), que é o andrógeno com principal atividade biológica.<sup>22</sup> Existem três isoenzimas da 5 $\alpha$ -redutase. As mais conhecidas são as tipo 1 (SRD5A-1) codificada em um gene do cromossomo 5 (p15), que

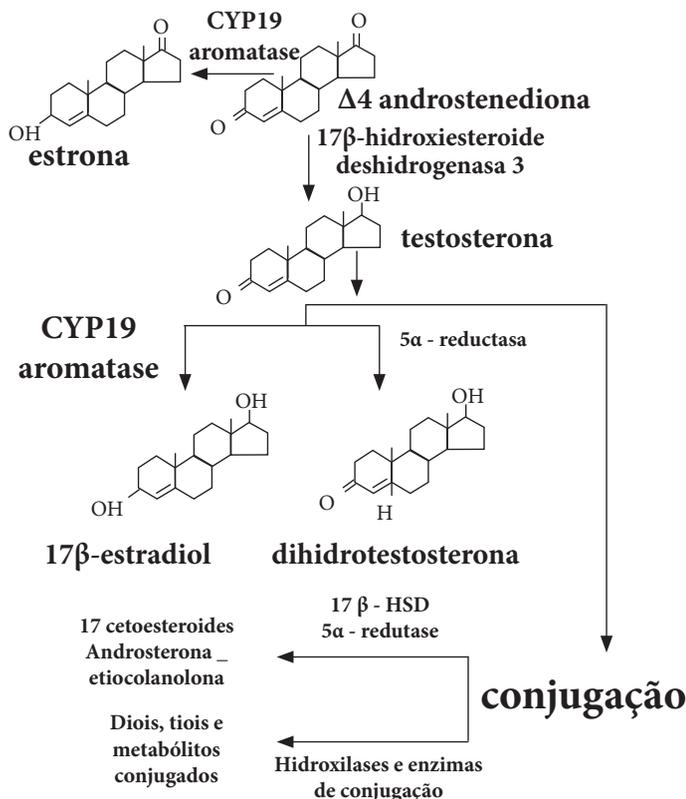
**Figura 2.** Célula de Leydig, mecanismos parácrinos que interagem com o LH, fatores de crescimento: corticotropin releasing factor (CRF), insulin like growth factor-1 (IGF-1), interleukin growth factor  $\alpha$  e  $\beta$  (ILGF- $\alpha$ ) (ILGF- $\beta$ ), insuline growth factor-1 (IGF-1), transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), epidermal growth factor (EGF), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e fibroblast growth factor (FGF), steroidogenic factor-1 (SF1), human testicular insuline like factor 3 (INSL3).



é distribuído com maior frequência na epiderme e no fígado, e a enzima 5 $\alpha$ -reductase tipo 2, codificada num gene do cromossomo 2(p23) com distribuição preponderante em glândulas adrenais, próstata, vesículas seminais, pele genital, couro cabeludo e córtex cerebral.<sup>23,24</sup> Recentemente foi encontrada uma terceira isoenzima 5 $\alpha$ -reductase 3 (SRD5A-3) de ampla distribuição taxonômica. Outras duas proteínas também exibem capacidade de 5 $\alpha$ -reductase, a *glycoprotein synaptic 2* (GPSN2) e a *glycoprotein synaptic like 2* (GPNS2L).<sup>24-26</sup>

A testosterona, cuja meia-vida é de aproximadamente dez minutos, degrada-se no fígado e em menor quantidade nos tecidos periféricos, onde se conjuga para ser eliminada como esteroides urinários sulfatados.<sup>27-29</sup> Finalmente, e por ação da aromatase (CYP19A1) é feita a conversão da testosterona e androstenediona em 17 $\beta$ -estradiol e estrona. Esta aromatização desenvolve-se na maioria dos casos nos tecidos periféricos (tecido adiposo, mamário, prostático e em menor grau no tecido cerebral, ósseo), somente uma pequena parte no testículo<sup>16,30</sup>, que são as principais fontes dos aproximadamente 30  $\mu$ g estrógenos circulantes do homem, fechando desta forma o círculo metabólico da testosterona (Figura 3).

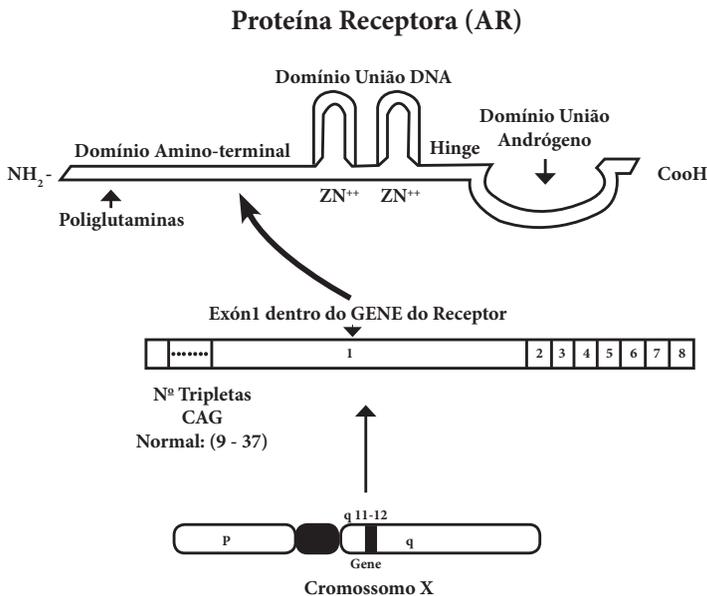
**Figura 3.** Metabolismo e conjugação da testosterona e derivados.



## Função do receptor androgênico e diminuição da testosterona no envelhecimento

Os níveis de testosterona normalmente diminuem conforme avança a idade e aproximadamente 25% dos homens maduros têm de leve a moderada deficiência de testosterona.<sup>31</sup> A testosterona é o mais abundante e potente andrógeno no ser humano e une-se a um receptor nuclear (RA) pelo qual se distribui por todo o corpo, incluindo o sistema nervoso central. A testosterona modula negativamente neurônios peptidérgicos no hipotálamo, provavelmente mediante receptores androgênicos localizados nos neurônios adjacentes.<sup>32</sup> A união da testosterona ao receptor permite a complexa interação com elementos específicos da resposta androgênica e inicia-se a transcrição de genes. O receptor androgênico é um típico receptor esteroidal composto por três domínios: N-terminal, DNA ou ADN terminal e um domínio de união hormonal (Figura 4). A união do complexo andrógeno-receptor ao ADN nuclear leva à produção de RNA mensageiro, o qual modulará a síntese de diferentes proteínas integrantes de enzimas, receptores e diversas estruturas corporais. Em 1988 obteve-se a clonagem do receptor androgênico<sup>33</sup> e desde então muitas mutações do mesmo têm sido descritas em pacientes com anomalias genitais até defeitos neuromusculares.

**Figura 4.** Representação esquemática da proteína receptora da testosterona. Esquema inferior: cromossomo X (braço comprido e curto); esquema médio: gene codificador da proteína e esquema superior: proteína receptora com três domínios (N-Terminal, DNA-Terminal, com sítios de união com moléculas de zinco e sítio alostérico da união para andrógenos).



A testosterona e a di-hidrotestosterona (DHT) exercem seus efeitos via RA, e vários grupos de entidades clínicas, como a insensibilidade androgênica, têm sido correlacionados com mutações do RA.<sup>34</sup> Lembrando rapidamente que os tipos de insensibilidade androgênica incluem mutações de grau variável no gene do RA com expressões fenotípicas que clinicamente foram integradas gradativamente de acordo com o grau da resistência androgênica, com genitais externos normais, oligo ou azoospermia<sup>35</sup>, ambiguidade sexual como a síndrome de Reinfenstein<sup>36</sup>, até chegar à insensibilidade androgênica completa ou feminização testicular.<sup>37</sup> Estes pacientes não respondem à testosterona exógena para tentar melhorar seus genitais externos, exceto em casos raros de respostas parciais utilizando altas doses de testosterona.<sup>38</sup> Modulações sutis da atividade transcricional induzidas pelo RA foram registradas no homem maduro e podem estar relacionadas a uma região polimórfica (trinucleotídeo ou tripleto: citosina-adenina-guanina ou CAG), no primeiro éxon do braço comprido do cromossomo X (o gene contém 919 aminoácidos e 8 éxons). No domínio terminal-N, a presença de uma “extensão” (*stretch*) que codifica para glutaminas e sua repetição no éxon foi relacionada com várias entidades clínicas. O número das repetições CAG varia normalmente entre 11 a 35<sup>39</sup> e através de mecanismos pouco conhecidos, a expansão da repetição conduz a uma doença neuromuscular com atrofia muscular espinobulbar com lesão de neurônio motor anterior associada a insensibilidade androgênica no homem conhecida como doença de Kennedy. Neste caso, a repetição do tripleto CAG pode ser de até 60 vezes ou mais<sup>40</sup> e as proteínas codificadas por este gene alterado são anormais, causando manifestações como ginecomastia e atrofia testicular no adulto conforme este vai envelhecendo. Outras alterações, como alterações na espermatogênese e infertilidade masculina foram associadas ao maior número de tripletos CAG, ainda que este parâmetro possa variar muito etnicamente.<sup>41</sup> Pelo contrário, menor número de tripletos CAG foi associado a androgenicidade aumentada (maior transativação do receptor) e maior incidência de câncer prostático em jovens adultos, assim como hiperplasia prostática benigna.<sup>42</sup> Levando em conta as evidências mencionadas relacionando a estrutura do RA e a distribuição do tripleto CAG com a atividade androgênica e algumas doenças relacionadas com os andrógenos, foi investigado se o RA e sua distribuição de CAG poderia explicar as mudanças hormonais, sintomas e doenças associadas ao envelhecimento. Estudos prévios demonstraram progressiva diminuição dos níveis de testosterona com elevação habitual de LH no homem que envelhece. Esse aumento de LH é inadequadamente pequeno em resposta aos menores valores de testosterona, sugerindo que homens de idade avançada desenvolvem hipogonadismo secundário como consequência de uma menor função hipotalâmica e hipofisária.<sup>43</sup> Em um estudo finlandês, foi encontrada moderada elevação de LH com valores normais baixos de testosterona e não houve nenhuma correlação com o número de CAG, mas naqueles homens com menor número de CAG (menos de 23 tripletos) houve sintomas de depressão considerável e menor capacidade erétil.<sup>44</sup> Este grupo de homens foi incluído como portadores de um hipogonadismo subclínico. É possível que um maior declínio da produção de testosterona refletido no aumento de LH esteja associado a um menor número de CAG<sup>45</sup>, o qual se explicaria por uma maior sensibilidade em nível hipotalâmico ou pituitário do mecanismo de feedback da testosterona, ou seja, a retroalimentação negativa fica mais eficiente com menos mudanças de testosterona sérica e aumento não estipulado de LH. Esta atividade incomum estaria mediada pelo receptor androgênico modificado pela distribuição do CAG; assim, homens com menor presença de tripletos CAG no seu receptor androgênico teriam maior diminuição dos seus níveis de

testosterona conforme envelhecem. Estas diminuições envolveriam a testosterona total, livre e ligada à albumina (1,46%, 1,38% e 0,87% por ano, respectivamente). Nesse estudo, concluiu-se que na maior presença da repetição do triplo CAG diminuiu-se a atividade do receptor androgênico no hipotálamo com menor retroalimentação negativa e consequentemente aumento de testosterona sérica e recomenda-se que na avaliação da atividade androgênica do homem incluam-se não apenas os níveis de testosterona, mas também a avaliação necessária da distribuição de triplo CAG, para a qual requer-se a técnica de reação em cadeia de polimerase, não disponível em laboratórios gerais de endocrinologia.

A diminuição progressiva dos andrógenos no envelhecimento foi associada a outras situações clínicas, como mudanças cognitivas, disfunção erétil, alterações da composição corporal, resistência à insulina e doença cardiovascular, baixa densidade mineral óssea, crescimento prostático e a chamada síndrome de fragilidade do adulto com perda da massa muscular.<sup>46</sup> O tecido muscular é o que mais drasticamente diminui no homem que envelhece, e esta mudança se inicia desde a terceira década de vida, com alterações qualitativas e quantitativas. Os mecanismos relacionados não são claros, mas uma possível explicação seria o dano oxidativo típico da idade em todos os níveis com disfunção mitocondrial com mudanças na constituição do DNA e o ATP, o que leva a fadiga facilmente e a redução do rendimento corporal.<sup>47</sup> Por outro lado, no tratamento do câncer prostático mediante deprivação androgênica foi observada perda rápida de massa óssea e maior incidência de fraturas<sup>48</sup>, mas há controvérsia nessas inter-relações. Análise de informação proveniente do estudo de *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) associa altos níveis de globulina ligadora de testosterona (SHBG) à maior fragilidade corporal, mas sem associação em níveis de testosterona livre ou total.<sup>49</sup> Devemos lembrar que a SHBG produzida no fígado é inibida normalmente pela testosterona endógena ou exógena e se a qualidade do RA é adequada, esta globulina transportadora funciona como um marcador de androgenicidade. Nesse estudo de fraturas osteoporóticas em homens (MrOS), menores níveis de testosterona biodisponível se associarão à fragilidade corporal.<sup>50</sup> Já comentamos que os efeitos androgênicos são mediados pela presença e qualidade do receptor androgênico e que estão inversamente associados a maior expansão dos tripletos CAG localizados no éxon 1 do gene do RA e que esta inter-relação é muito variável entre indivíduos da mesma raça e ainda mais entre diferentes etnias. As concentrações de andrógenos circulantes foram associadas ao número de CAG em vários estudos<sup>51,52</sup>, mas não em todos os estudos.<sup>53-55</sup> Outros estudos sugerem uma inter-relação importante entre os andrógenos e os CAG para a composição corporal, a densidade mineral óssea, os sintomas depressivos e a diminuição hormonal da idade<sup>56,57</sup> assim como uma visível influência dos CAG na taxa de crescimento prostático depois da reposição com testosterona no hipogonadismo masculino.<sup>58</sup> O recente estudo de fragilidade que avaliou níveis androgênicos e medições de CAG<sup>58</sup> não revelou associação entre a presença de CAG e os andrógenos circulantes e a magnitude da fragilidade corporal. Em resumo, se bem que a estrutura do receptor androgênico varia em diferentes grupos étnicos e em diferentes idades, não existe uma associação definitiva entre os níveis hormonais androgênicos, os quais diminuem com o envelhecimento e o polimorfismo do grupo CAG do receptor androgênico, mas claramente foi demonstrado que um maior número de tripletos CAG tem maior prevalência de desordens neurológicas como a doença de Kennedy, ginecomastia, diabetes *mellitus* e alterações na espermatogênese, e por outro

lado, quanto menor o número de tripletos CAG no receptor androgênico, maior grau de expressão de androgenicidade, com início precoce de câncer prostático, hiperplasia prostática, menores valores de HDL colesterol, calvície.<sup>59</sup>

## Aspectos clínicos

A testosterona interfere na diferenciação e função sexual, humor, massa muscular, regulação dos lipídios, formação óssea, eritropoiese e na função imunológica.<sup>60,61</sup>

A testosterona plasmática pode estar na forma livre (2%), presa à albumina (38%) ou presa na globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) (60%).<sup>60</sup> Os níveis plasmáticos de SHBG tendem a aumentar com o envelhecimento e têm uma relação inversa com os níveis de insulina e de triglicérides, independente da faixa etária.<sup>62,63</sup> Nos homens adultos existe uma variação diurna dos níveis de testosterona e nos homens idosos esta variação não ocorre mais, sendo os níveis praticamente estáveis.<sup>64-66</sup>

Os músculos são órgãos-alvo da testosterona, onde sua ação leva a um aumento da massa muscular, por aumento da fibras musculares. Isto também leva a uma maior força da musculatura.<sup>67,68</sup>

Os níveis dos esteroides sexuais estão relacionados com a densidade mineral óssea (BMD). O estradiol é importante para a manutenção óssea, por inibição da reabsorção, e a testosterona é responsável pela formação óssea.<sup>69,70</sup>

A testosterona é responsável pela hematopoiese, por um estímulo à produção da eritropoietina, que tem ação específica na medula óssea, onde existe uma diferenciação das células totipotentes em hemácias.<sup>71,72</sup>

A partir da puberdade, os níveis de colesterol HDL caem e os do LDL e dos triglicéridos sobem, nos meninos.<sup>73-75</sup> Após os 50 anos, o HDL aumenta novamente, que é o período onde a testosterona começa a diminuir. Talvez este seja um dos fatores que influencia na maior incidência de aterosclerose em homens e menor expectativa de vida, em comparação às mulheres.<sup>76-79</sup>

Existe uma associação inversa entre os níveis de testosterona e os de glicose no diabetes *mellitus*, assim como a associação entre a obesidade abdominal, que é uma causa de resistência insulínica.<sup>80-85</sup> O exato mecanismo fisiopatológico continua incerto, mas sabe-se que os níveis elevados de insulina suprimem a produção de testosterona.<sup>86-88</sup> Também a conversão de testosterona a estradiol, por ação da aromatase, nos adipócitos, resulta em níveis elevados de estradiol, que, por sua vez, contribuem para diminuição da produção de testosterona por inibição do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal (HHG).<sup>89</sup> O tecido gorduroso, que é considerado um órgão endócrino, secreta uma série de adipocitoquinas, que regulam vários processos metabólicos, através de ações parácrinas, endócrinas e autócrinas. Entre elas, está a modulação do eixo HHG, inibindo a produção da testosterona.<sup>90</sup>

A testosterona diminui com o envelhecimento em todos os homens e com isto pode contribuir para uma piora da saúde em geral.<sup>91-93</sup> As consequências diretas do hipogonadismo são sobre as funções físicas e cognitivas, bem como humor e qualidade de vida em geral.<sup>67-94</sup>

Estudos longitudinais têm demonstrado uma redução de 1 a 2% dos níveis plasmáticos de testosterona, com o envelhecimento, assim como um aumento dos níveis de SHBG.<sup>95-97</sup> Por outro lado, os níveis das gonadotrofinas aumentam (FSH aumenta 3,5% ao ano e LH,

1,1% ao ano),<sup>95</sup> provavelmente em resposta aos baixos níveis de testosterona, comprovando o papel do feedback no controle hormonal sobre o eixo hipotálamo-hipofisário.<sup>60,98-102</sup>

Homens hipogonádicos geralmente não respondem aos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 e passam a responder quando é feita a reposição hormonal.<sup>103</sup> A libido, por sua vez, pode estar relacionada com a diminuição dos níveis de testosterona.<sup>104-108</sup>

Alguns estudos demonstram que os homens adultos e hipogonádicos têm mais chance de apresentar fraturas nas quedas.<sup>109,110</sup>

O declínio da cognição que acontece com o avanço da idade é um processo multifatorial que envolve fatores educacionais, ocupacionais, genéticos e de estilo de vida.<sup>111</sup> Os baixos níveis de testosterona estão associados a alterações de memória e atenção.<sup>112,113</sup> O hipogonadismo está associado com diminuição da função cognitiva e a reposição da testosterona melhora a cognição espacial e o raciocínio matemático.<sup>114</sup> Também foi identificada a relação entre os baixos níveis de testosterona livre com pior memória visual e verbal e posição espacial-visual.<sup>115</sup> Mas estas afirmações não são consenso, pois Lee e cols.<sup>116</sup> não encontraram uma correlação direta entre os níveis hormonais endógenos e a cognição de indivíduos adultos.

Existem estudos demonstrando a relação entre hipogonadismo e depressão, assim como existem trabalhos que evidenciam a melhora do humor naqueles homens que foram submetidos a reposição de testosterona.<sup>117</sup>

Um menor vigor físico também é percebido naqueles pacientes com baixos níveis de testosterona.<sup>102,118</sup> A testosterona é importante para a manutenção da força muscular e pode ocorrer uma diminuição desta força, mesmo em indivíduos fisicamente ativos.<sup>119</sup> A atrofia muscular que pode ocorrer nos hipogonádicos é devida à diminuição do número de fibras musculares, bem como sua espessura.<sup>120,121</sup>

Em relação ao metabolismo lipídico, quando os níveis de testosterona começam a declinar, os níveis de HDL tendem a aumentar, após os 50 ou 60 anos de idade. E aqueles homens que recebem reposição do hormônio têm uma diminuição do colesterol total e do LDL.<sup>67</sup>

A qualidade de vida dos pacientes idosos e hipogonádicos fica bastante prejudicada, mas ela pode ser recuperada, como mostram alguns estudos de reposição hormonal, comparados com placebo.<sup>121</sup>

## Evidência comprovada

A presente revisão baseia-se em trabalhos originalmente de pesquisa básica em humanos e animais; muitos deles sustentados por provas bioquímicas, datados por mais de 50 anos e alguns referenciados por revisões sistemáticas. Outros de data mais recente, mas todos elaborados com base ao modelo experimental. Não se aplicam os níveis de evidência das publicações de investigação clínica.

## Conclusões

A testosterona é o maior andrógeno circulante, secretada principalmente pelas células de Leydig do testículo a partir de uma molécula de colesterol, sendo a ação inicial e mais significativa a mobilização dos ésteres de colesterol desde os vacúolos de gordura até as mitocôndrias, onde se produz sua hidroxilação e a posterior conversão em pregnenolona. O resto

dos passos metabólicos é sucedido no sistema reticuloendotelial por duas vias diferentes (a de união dupla ( $\Delta 4$  y  $\Delta 5$ ) pelas quais é possível sintetizar a testosterona. Sua hidroxilação mediante a  $5\alpha$ -redutase (um complexo de três isoenzimas, a  $5\alpha$ -R1,  $5\alpha$ -R2,  $5\alpha$ -R3 e duas proteínas, a GPSN2 e a GPNS2L) levam à produção da di-hidrotestosterona (DHT), uma molécula cinco vezes mais ativa. Seu metabolismo compreende também a aromatização, formando cerca de 30  $\mu\text{g}$  de estrógenos circulantes no homem ( $17\beta$ -estradiol e estrona); o resto é processado no fígado e eliminado pela urina como compostos esterificados. A testosterona circula no sangue como uma molécula livre (2%), ligada a uma betaglobulina SHBG (38%) ou a albumina (60%), sendo esta última uma conjugação frágil, o que facilita sua biodisponibilidade. Um delicado sistema de retroalimentação controla a secreção pulsátil do GnRH (fator de liberação do LH), ou seja, a testosterona diminui a frequência dos pulsos e os estrógenos reduzem a amplitude da secreção.

A atividade androgênica no adulto maduro depende de muitos fatores, como a produção e concentração adequada de testosterona, mas o efeito final deste hormônio dependerá não somente da sua concentração plasmática, mas também devemos levar em conta que a qualidade do receptor androgênico pode variar muito com a idade, sexo, fatores genéticos, ambientais e étnicos que podem modificar a expressão final do receptor e, em algumas situações clínicas particulares, se faz necessária a avaliação estrutural do polimorfismo no domínio N-terminal do receptor (tripleto CAG), para um adequado entendimento da resposta androgênica final.

Com o avanço da idade, existe uma considerável diminuição da produção de testosterona e dos seus níveis plasmáticos, tanto a testosterona total, a biodisponível e a testosterona livre, levando frequentemente a alterações metabólicas, corporais e cognitivas, com diminuição da qualidade sexual. Estes fatores diminuem a qualidade de vida do adulto maduro, ainda que não se perceba sempre com a mesma magnitude em indivíduos relativamente saudáveis, de diferentes etnias e estilos de vida, fatores que podem influenciar nessas mudanças. Parece prudente para o clínico que atende esta população de adultos maduros que se levem em conta os fatores mencionados que permitem tomar medidas preventivas quando necessário.

## Referências

1. Carr BR, Parker CR Jr, Osáís M et al. Regulation of human fetal testicular secretion of testosterone: low-density lipoprotein-cholesterol and cholesterol synthesized de novo as steroid precursor. *Am J Obstet Gynecol* 2008;146:2417-9.
2. Wu FCW. Testicular steroidogenesis and androgen use and abuse. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1992;6:373-403.
3. Hanukoglu I. Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;43:779-804.
4. Strauss JF, Martinez F, Kiriakidou M. Placental steroid hormone synthesis: unique features and unanswered questions. *Biol Reprod* 1996;54:303-11.
5. Millar WL. Molecular biology of the steroid hormone síntesis. *Endocrine Rev* 1998;9:295-318.
6. Moss GP. Nomenclature of steroids (Recommendations 1989) 1989;61:1783-822.
7. Bay K, Andersson AM. Human testicular insulin-like factor 3: in relation to development, reproductive hormones and andrological disorders. *Int J Androl* 2011;34:97-109.

8. Payne HA, Hales DB. Review of the complex biology of steroid hormone production. *Endocr Rev* 2004;25:497-70.
9. Amory JK, Bremmer W. Endocrine regulation of testicular function in men: implications for contraceptive development. *Mol Cell Endocrinol* 2001;182:175-9.
10. Wahlstrom JT, Huhtaniemi J, Hovatestosterona O et al. Localization of luteinizing hormona, follicle-stimulating hormona, prolactine, and their receptors in human and rat testis using immunohistochemistry and radioreceptor assays. *Clin Endocrinol Metab* 1983;57:825-30.
11. Svenchnikov K, Petersen C, Sultana T. The paracrine role played by interleukin-1 alpha in the testis. *Current Drugs Targets Immune. Endocr Metabol Disord* 2004;4:67-74.
12. Maran RR. Thyroid hormones: their role in testicular steroidogenesis. *Arch Androl* 2003;49:375-88.
13. Tena-Sempere M. Ghrlin: novel regulator of gonadal function. *J Endocrinol Invest* 2005;28:26-9.
14. Menderlson CR, Dufau ML, Calt KJ et al. Gonadotropin stimulation of cyclic adenosine 3'5' monophosphate and testosterona production in isolated Leydig cells. *J Biol Chem* 1975;250:8818-23.
15. Hayflick JS, Adelman JP, Seeber PH et al. The complete secuencia of human gonadotrophin releasing hormona gene. *Nucl Acid Res* 1988;17:6403-4.
16. McLachlan RI, Robertson DM, De Krester DM et al. Inhibin – a non steroidal regulador of pituitary folicle stimulating hormona. *Baillères Clin Endocrinol Metab* 1987;1:89-112.
17. Joseph DR. Structure, function, and regulation of androgen-binding protein sex hormone-binding globulin. *Vitamin Horm* 1994;49:197-280.
18. Mendel CM. The free hormona hipótesis: a physiologically based mathematical model. *Endocr Rev* 1989;10:232-74.
19. Kahn SM, Hryb DJ, Nakhla AM et al. Beyond carrier proteins: sex hormone binding globulin is synthesized in target cells. *J Endocrinol* 2000;175:113-20.
20. Hryb DJ, Khan SM, Romas NA et al. The control of the interaction of sex-hormone binding globulin with its receptor by steroid hormones. *J Biol Chem* 1990;265:6048-54.
21. Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globuline and sex hormone-binding globulin: recent advances. *Endocr Rev* 1990;11:80-91.
22. Dorfman RI, Forchielli E. Separation of delta 4-5 alpha-hydrogenases from rat liver homogenates. *The Journal of Biological Chemistry* 1956;223:443-8.
23. Hammes A, Andreassen TK, Spoelgen R et al. Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids. *Cell* 2005;122:751-62.
24. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 $\alpha$ -reductase: two genes/two enzymes. *Ann Rev Biochem* 1994;63:25-61.
25. Tomkins GM. The enzymatic reduction of  $\Delta$ 4-3 ketosteroids. *J Biol Chem* 1957;225:13-24.
26. Langlois VS, Zhang D, Cooke GM et al. Evolution of steroid-5 $\alpha$ -reductases and comparison of their function with 5 $\beta$ -reductase. *General and Comparative Endocrinology* 2010;166:489-97.
27. Kochakian CD. A steroid review. Metabolite of testosterone: significance in the vital economy. *Steroid* 1990;55:92-7.
28. Schänzer W. Metabolism of anabolic androgenic steroids. *Clin Chem* 1966;42:1001-20.
29. Penning TM. New frontiers in androgen biosynthesis and metabolism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:233-9.
30. Czajka-Oraniec I, Simpson ER. Aromatase research and its clinical significance. *Endokrynol Pol* 2010;61:126-34.

31. Vermeulen A, Kaufmann JM. Role of the hypothalamo-pituitary function in the hypoandrogenism on healthy aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:704-6.
32. Huang G, Harlan RE. Absence of androgen receptors in LHRH immunoreactive neurons. *Brain Research* 1993;624:309-11.
33. Chang C, Kokontis J, Liao S. Structural analysis of complementary DNA and amino acid sequences of human and rat androgen receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;85:7211-5.
34. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB et al. Androgen receptor defects: historical clinical and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995;16:271-321.
35. Aiman J, Griffin JE. The frequency of androgen receptor deficiency in infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:725-732.
36. Midgeon CJ, Brown TR, Lanes R et al. A clinical syndrome of mild androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:672-8.
37. French FS, Baggettosterona B, Van Wyk JJ et al. Testicular feminization: clinical, morphological and biochemical studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:661-77.
38. Grino PB, Isidro-Gutierrez RF, Griffin JE et al. Androgen resistance associated with a qualitative abnormality of the androgen receptor and responsive to high dose androgen therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:578-84.
39. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Nat Acad Sci USA* 1997;94:3320-3.
40. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991;352:77-9.
41. Mifsud A, Sim CK, Boetesteronager-Tong H et al. Trinucleotide (CAG) repeat polymorphisms in the androgen receptor gene: molecular markers of risk for male infertility. *Fertil Steril* 2001;75:275-81.
42. Hsing AW, Gao YT, Wu G et al. Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptors gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China. *Cancer Research* 2000;60:5111-6.
43. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997;46:410-3.
44. Harkonen K, Huhtaniemi I, Makinen J et al. The polymorphic androgen receptor gene CAG repeat, pituitary-testicular function and andropausal symptoms in ageing men. *Int J Androl* 2003;26:187-194.
45. Krithivas K, Yurgalevich SM, Mohr CJ et al. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men. *J Endocrinol* 1999;162:137-42.
46. Topinkova E. Aging, disability and frailty. *Ann Nut Metab* 2008;52:S6-S11.
47. Short KR, Bigelow ML, Kahl J et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:5618-23.
48. Higano CS. Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: what do we really know? *Nat Clin Prac Urol* 2008;5:24-34.
49. Mohr BA, Bhasin S, Kupelian V et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and frailty in older men. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:548-55.
50. Cawton PM, Ensrud KE, Laughlin GA et al. Sex hormones and frailty in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3806-15.
51. Zitsman M, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and

- maleness. *Int J Androl* 2003;26:76-83.
52. Crabbe P, Bogaert V, De Bacquer D et al. Part of the interindividual variation in serum testosterone levels in healthy men reflects differences in androgen sensitivity and feedback set point: Contribution of the androgen receptor polyglutamine tract polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3604-10.
  53. Huhtaniemi IT, Pye SR, Limer KL. Increased estrogen rather decreased androgen action is associated with longer androgen receptor CAG repeats. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:277-84.
  54. Van Potestosteronaelbergh I, Lumbroso S, Goemaere S et al. Lack of influence of the androgen receptor gene CAG-repeat polymorphism on sex steroid status and bone metabolism in elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:659-66.
  55. Zitsman M, Brune M, Kornman B et al. The CAG repeat polymorphism in the AR gene affects high density lipoprotein cholesterol and arterial vasoreactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4867-73.
  56. Lapauw B, Goemare S, Crabbe P et al. Is the effect of testosterone on body composition modulated by the androgen receptor gene CAG polymorphism in elderly men? *Eur J Endocrinol* 2007;156:395-401.
  57. Stiger F, Brandstrom H, Gillbergh P et al. Association between repeat length of exon 1 CAG microsatellite in the androgen receptor and bone density in men is modulated by sex hormone levels. *Calf Tissue Int* 2008;82:427-35.
  58. Travison TG, Shackelton R, Araujo AB et al. Frailty, Serum Androgens and the CAG Repeat Polymorphism: Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2746-54.
  59. Conn PM. The molecular basis of gonadotropin-releasing hormone action. *Endocr Rev* 1986;7:3-10.
  60. Araújo AB, Wittert GA. Endocrinology of the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:303-19.
  61. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men - uses and abuses. *NEJM* 1996;334:707-14.
  62. Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clinical Invest* 2007;117:3979-87.
  63. Atlantis E, Martin SA, Haren MT et al. Demographic, physical and lifestyle factors associated with androgen status: the Florey Adelaide Male Ageing Study (FAMAS). *Clinical Endoc* 2009;71:261-72.
  64. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM et al. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol* 2003;58:710-7.
  65. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endoc Metab* 1983;56:1278-81.
  66. Schnorr JA, Bray MJ, Veldhuis JD. Aromatization mediates testosterone's short-term feedback restraint of 24 hours-endogenously driven and acute exogenous gonadotropin-releasing hormone-stimulated luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2600-6.
  67. Page ST, Amory JK, Bowman FD et al. Exogenous Testosterone alone or with finasteride increases physical performance, grip strength and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1502-10.
  68. Bhasin S, Sotrer T, Berman N et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on

- muscle size and strength in normal men. *N Eng J Med* 1996;335:1-7.
69. Khosla S, Melton LJ 3rd, Robb RA et al. Relationship of volumetric BMD and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in men. *J Bone Miner Res* 2005;20:730-40.
  70. Ward KA, Pye SR, Adams JE, Boonen S et al. Influence of age and sex steroids on bone density and geometry in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int* 2011;22:1513-23.
  71. Levere RD, Gidari AS. Steroid metabolites and the control of hemoglobina synthesis. *Bull N Y Acad Med* 1974;50:563-75.
  72. Gardner FH, Gkorshein D. Regulation of erythropoiesis by androgens. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1973;84:60-70.
  73. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165-72.
  74. Kirkland RT, Keenan BS, Probstfield JL et al. Decrease in plasma high-density lipoprotein cholesterol levels at puberty in boys with delayed adolescence. Correlation with plasma testosterone levels. *JAMA* 1987;257:502-7.
  75. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003;24:313-40.
  76. Morrison JA, deGroot I, Edwards BK et al. Plasma cholesterol and triglyceride levels in 6775 scholl children, ages 6-17. *Metabolism* 1977;26:1199-211.
  77. Morrison JA, Laskarzewski PM, Rauh JL et al. Lipids, lipoproteins, and sexual maturation during a adolescence: the Princeton maturation Study. *Metabolism* 1979;28:641-9.
  78. Page ST, Mohr BA, Link CL, O'Donnell AB et al. Higher testosterone levels are associated with increased high-density lipoprotein cholesterol in men with cardiovascular disease: results from the Massachusetts Male Aging Study. *Asian J Androl* 2008;10:193-200.
  79. Hurley BF, Seals DR, Hagberg JM et al. High-density lipoprotein cholesterol in bodybuilders and powerlifters. Negative effects of androgen use. *JAMA* 1984;252:507-13
  80. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Goorne LJ. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Current Diabetes Reviews* 2012;8:131-43.
  81. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care* 2010;33:1186-92.
  82. Jones TH, Arver S, Behre HM et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011;34:828-37.
  83. Barrett-Conner E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990;132:895-90.
  84. Haffner SM, Dhaten J, Stern MP, Smith GA, Kuller LH. Low levels of sex hormone binding globuline and testosterone predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. *Am J Epidemiol* 1996;143:889-97.
  85. Svartberg J, Midtby M, Bonna KH et al. The association of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromso Study. *Eur J Endocrinol* 2003;149:145-52.
  86. Traish AM, Feeley RJ, Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *Febs J* 2009;276:5755-67.
  87. Pasquali R, Macor C, Vicennati V et al. Effects of acute hyperin- sulinemia on testosterone serum concentrations in adult obese and normal-weight men. *Metabolism* 1997;46:526-9.
  88. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA et al. Increasing insulin resistance is associated with a

- decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2636-41.
89. Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:180-6.
  90. Wu FC, Tajar A, Pye SR et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737-45.
  91. Cawthon PM, Ensrud KE, Laughlin GA et al. Sex hormones and frailty in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3806-15.
  92. Hyde Z, Flicker L, Almeida OP et al. Low free testosterone predicts frailty in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3165-72.
  93. Tajar A, Forti G, O'Neill TW et al. Characteristics of secondary, primary and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1810-8.
  94. Coviello AD, Lakshman K, Mazer NA, Bhasin S. Differences in the apparent metabolic clearance rate of testosterone in young and older men with gonadotropin suppression receiving graded doses of testosterone. *J Clinical Endoc Metab* 2006;91:4669-75.
  95. Feldman HA, Longcope C, Derby CA et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endoc Metab* 2002;87:589-98.
  96. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A et al. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am J Epidemiol* 1997;146:609-17.
  97. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997;46:410-3.
  98. Kauffman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26:833-76.
  99. Tenover JS, Matsumoto AM, Plymate SR et al. The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion: response to clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:118-26.
  100. Mulligan T, Iranmanesh A, Veldhuis JD. Pulsatile iv infusion to recombinant human LH in leuprolide-suppressed men unmasks impoverished Leydig-cell secretory responsiveness to mid physiological LH drive in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5547-53.
  101. Harman SM, Psitouras PD. Reproductive hormones in aging men. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:35-40.
  102. Wu FC, Tajar A, Beynon JM et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *NEJM* 2010;69:1448-52.
  103. Shamloul R et al. *J Sex Med* 2005.
  104. Travison TG, Morley JE, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relationship between libido and testosterone levels in aging men. *J Clin Endoc Metab* 2006;91:2509-13.
  105. Shabsigh R. Testosterone therapy in erectile dysfunction and hypogonadism. *J Sex Med* 2005;2:785-92.
  106. Schiavi RC, White D, Mandeli J, Levine AC. Effect of testosterone administration on sexual behavior and mood in men with erectile dysfunction. *Arch Sex Behav* 1997;26:231-41.
  107. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2005;63:381-94.

108. Gooren LJ. Androgen levels and sex functions in testosterone-treated hypogonadal men. *Arch Sex Behav* 1987;16:463–73.
109. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001;29:517–22.
110. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995;16:87–116.
111. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews. Neuroscience* 2004;5:87–96.
112. Yaffe K, Lui LY, Zmuda J, Cauley J. Sex hormones and cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:707–12.
113. Thilers PP, Macdonald SW, Herlitz A. The association between endogenous free testosterone and cognitive performance: a population-based study in 35 to 90 year-old men and women. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:565–76.
114. Fonda S, Bertrand R, O'Donnell A, Longscope C, McKinley JB. Age, hormones and cognitive function among middle-aged and elderly men: cross sectional evidence from the Massachusetts male ageing study. *J Gerontology* 2005;60:385–90.
115. Barrett-Connor E, Goodman Gruen G, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3861–5.
116. Lee DM, Ulubaev A, Tajar A et al. Endogenous hormones, androgen receptor CAG repeat length and fluid cognition in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2010;162:1155–64.
117. Pope HG, Cohane GH, Kanayama G, Diegel AJ, Hudson JL. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression. A randomized placebo controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160:105–11.
118. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4335–43.
119. Grimby G, Danneskiold-Samsøe B, Hvid K, Saltin B. Morphology and enzymatic capacity in arm and leg muscles in 78–81 year old men and women. *Acta Physiol Scand* 1982;115:125–34.
120. Short KR, Nair KS. Mechanisms of sarcopenia of aging. *J Endocrinol Invest* 1999;22:95–105.
121. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MH et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized double-blind placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:639–50.

Nota: As referências bibliográficas foram obtidas no PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) através das palavras-chave testosterona, hipogonadismo, envelhecimento masculino, fisiologia normal, SHBG e sexualidade.

# Capítulo 2

## Diagnóstico clínico-laboratorial da Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino ou hipogonadismo tardio do adulto



### Introdução

A Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino (DAEM) ou Hipogonadismo Tardio do Adulto (HTA) difere do seu equivalente feminino, a menopausa, em vários aspectos: não ocorre em todos os homens que envelhecem, raramente apresenta sintomas ou sinais típicos, como os fogachos, e não se manifesta em uma faixa etária estreita. Essas características tornam a suspeita diagnóstica, e o próprio diagnóstico, mais difíceis.

O critério para diagnóstico da DAEM, ou HTA, baseia-se na coexistência de níveis baixos de testosterona total ou livre (dosada por diálise de equilíbrio ou calculada) no sangue com sinais e sintomas compatíveis com hipogonadismo.<sup>1-4</sup>

### Sinais e sintomas da deficiência androgênica

Não é uma tarefa fácil estabelecer quais são os aspectos clínicos importantes para suspeita diagnóstica de hipogonadismo no homem que envelhece, tendo em vista que diversos sintomas e sinais de deficiência androgênica podem estar relacionados apenas ao envelhecimento ou à presença de outras doenças. Diversos questionários foram idealizados para triagem clínica da DAEM, como o *St. Louis University Androgen Deficiency in Aging Male* (ADAM)<sup>5</sup>, a *Aging Male Survey* (AMS)<sup>6</sup>, o *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS)<sup>7</sup> e, mais recentemente, a *Hypogonadism Related Symptom Scale* (HRS).<sup>8</sup> O questionário AMS foi traduzido e validado em diversos idiomas, inclusive em português e espanhol, sendo largamente utilizado em trabalhos científicos.<sup>9</sup> Uma comparação realizada entre os três questionários, aplicados a 148 homens com idade entre 23 e 80 anos e utilizando a dosagem da testosterona biodisponível como padrão ouro para o diagnóstico de hipogonadismo,

mostrou que a sensibilidade foi de 97% para o ADAM, 83% para o AMS e de 60% para o MMAS, com especificidade, respectivamente, de 30%, 39% e 59%.<sup>10</sup> Observa-se, portanto, que o ADAM e a AMS, embora com boa sensibilidade, são pouco específicos para o diagnóstico do hipogonadismo. A aplicação do questionário ADAM a um grupo de 60 homens com diabetes resultou em uma sensibilidade de 85%, porém com uma especificidade de apenas 2%, mostrando que o mesmo não é útil para estabelecer a suspeita de hipogonadismo em pacientes diabéticos.<sup>11</sup>

## Manifestações sexuais

Os sintomas mais associados à diminuição dos níveis de testosterona são a diminuição de libido e disfunção erétil.<sup>10</sup> Há inúmeras evidências científicas de que os androgênios desempenham um importante papel na fisiologia da ereção em humanos.<sup>12</sup> Uma pesquisa realizada em 434 homens atendidos em uma clínica andrológica, com idade entre 50 e 86 anos, mostrou que a perda de libido e do vigor físico se associavam a níveis sanguíneos de testosterona abaixo de 15 nmol/L (430 ng/dL) e que a disfunção erétil ocorria abaixo de 8 nmol/L (230 ng/dL), sugerindo que há uma estratificação da sintomatologia com os níveis de testosterona.<sup>13</sup>

Tendo em vista que o homem que envelhece geralmente é usuário de vários fármacos, é preciso investigar o uso de medicações que possam interferir com a sexualidade, como diuréticos, betabloqueadores, digoxina, antidepressivos, cimetidina, metoclopramida, fenitoína, carbamazepina, fenotiazinas, alfametildopa, butirofenonas, tioridazina e alfabloqueadores.<sup>14</sup>

## Aumento da gordura corporal

Diversas pesquisas mostraram uma relação inversa entre a gordura corporal e os níveis de testosterona circulante<sup>15-17</sup>, como o estudo epidemiológico de Tromsø, que avaliou 1.565 homens com idade de 25 a 84 anos e evidenciou que, quanto maior a circunferência abdominal, menor a concentração plasmática de testosterona.<sup>18</sup> Os níveis sanguíneos baixos de testosterona são relacionados principalmente com o aumento da gordura visceral<sup>19</sup>, o que lhe confere maior potencial de riscos cardiovasculares e muitas vezes o desenvolvimento de síndrome metabólica.

## Perda de massa muscular

Existe um paralelismo entre a redução progressiva dos níveis de testosterona nos homens, com o aumento da idade<sup>20</sup>, e a diminuição da massa muscular.<sup>21</sup> Estudos de coorte correlacionaram níveis mais baixos de testosterona com menor quantidade de massa magra e menor força muscular em homens.<sup>22,23</sup> Por conta da diminuição de massa muscular, podem ocorrer dores musculares e articulares. Concentrações baixas de testosterona também se associam a mobilidade diminuída, em homens, mas não à incidência de quedas.<sup>24</sup>

## Perda de massa óssea

Um estudo de coorte, com 403 homens, de 73 a 94 anos de idade, mostrou uma relação positiva entre as dosagens de testosterona biodisponível e a densidade mineral óssea.<sup>22</sup> Em outra pesquisa, envolvendo 88 homens jovens (22 a 39 anos) e 130 idosos (60 a 90 anos),

não ficou demonstrada uma relação entre diminuição de massa óssea e baixos níveis de testosterona, mas sim de estradiol, especialmente abaixo do limiar de 40 pmol/L (11 pg/mL).<sup>25</sup> É preciso lembrar que o estradiol é produto da aromatização da testosterona e a diminuição desta pode levar à diminuição do estrogênio. A perda de massa óssea pode se manifestar por dor lombar e de quadril, perda de altura e fraturas.

### Sintomas vegetativos

A ocorrência de fogachos no homem hipogonádico é rara<sup>26</sup>, sendo mais comum nos pacientes em tratamento de supressão androgênica com análogos do GnRH para tratamento do câncer de próstata.<sup>27</sup> A *Hypogonadism Related Symptom Scale* inclui o fogacho como queixa relacionada ao hipogonadismo.<sup>8</sup>

### Sintomas psíquicos e cognitivos

Embora a relação causal entre baixos níveis de testosterona e depressão não esteja estabelecida, muitos homens com hipogonadismo têm depressão e muitos pacientes com depressão apresentam níveis baixos de testosterona.<sup>28</sup> São queixas associadas à diminuição do bem-estar a falta de iniciativa e dificuldade de concentração. A avaliação de escores de Qualidade de Vida, entretanto, não demonstrou forte correlação com os níveis de androgênios em uma pesquisa com 238 homens asiáticos.<sup>29</sup>

### Diminuição dos pelos

A diminuição da barba, dos pelos axilares e corporais é descrita como integrante do quadro clínico de hipogonadismo. Sua expressão é inversamente relacionada ao número de repetições da sequência de bases citosina-adenina-guanina (CAG) no éxon 1 do gene do receptor de androgênios, ou seja, quanto maior o número de repetições CAG, menor a resposta clínica ao tratamento com testosterona.<sup>30</sup>

### Anemia

Estudo realizado em 905 pessoas de ambos os sexos com mais de 65 anos demonstrou que era mais frequente o achado de anemia nos homens e mulheres com níveis de testosterona total e testosterona livre no quartil mais baixo, quando comparados ao mais alto.<sup>31</sup> Além disso, no acompanhamento por três anos dos que não tinham anemia inicialmente, houve maior probabilidade de desenvolver anemia nos portadores de níveis mais baixos de testosterona total e livre do que nos com níveis mais altos.<sup>31</sup> Homens com diabetes tipo 2 e hipogonádicos apresentam o hematócrito mais baixo e uma ocorrência frequente de anemia normocítica normocrômica moderada, com concentrações de eritropoietina normais ou elevadas.<sup>32</sup> A anemia pode se manifestar como fadiga crônica e perda de energia.

### Diagnóstico laboratorial da deficiência androgênica

Na Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino ocorre um hipogonadismo misto, primário e secundário, e o LH não se eleva, mesmo diante de níveis insuficientes de testosterona. O componente primário é representado pela diminuição do número de células de Leydig<sup>33</sup>, assim como pela diminuição da biossíntese de esteroides<sup>34</sup>, do apor-

te de sangue às gônadas<sup>35</sup> e da resposta dos testículos à secreção de gonadotrofina coriônica.<sup>36</sup> Na hipófise, a resposta do LH ao estímulo pelo GnRH fica diminuída.<sup>37</sup> Além disso, menores níveis circulantes de testosterona são necessários para exercer *feedback* negativo no complexo hipotálamo-hipofisário<sup>38</sup> e o ritmo circadiano de secreção de gonadotrofinas se perde.<sup>39</sup> O FSH (hormônio foliculo estimulante), entretanto, pode se elevar, pois há diminuição da inibina circulante.<sup>40</sup>

Inúmeros fatores podem interferir nos níveis de testosterona sanguíneos, como os psicológicos e sociais<sup>41</sup>, motivo pelo qual, quando se obtém uma dosagem sugestiva de hipogonadismo, o exame deve ser repetido em uma amostra colhida em outro dia. Não deve ser feita a dosagem de testosterona na vigência de doenças agudas e subagudas ou durante o uso de opiáceos ou corticoides.<sup>42</sup> Como a secreção de testosterona obedece a um padrão circadiano<sup>43</sup>, a coleta de sangue deve ser realizada pela manhã, até as 11 horas. Embora com o envelhecimento haja uma tendência à perda do ritmo de secreção de testosterona<sup>44</sup>, nem todos os idosos perdem essa variação diurna.<sup>45</sup>

A forma ativa da testosterona circulante é a livre, capaz de se ligar aos receptores de androgênios e exercer suas ações. Existem ainda na circulação frações da testosterona ligadas à albumina e à globulina (SHBG – *Sex Hormone Binding Globulin*). À soma da testosterona livre com a ligada à albumina, que pode ser facilmente liberada, chama-se testosterona biodisponível. A testosterona total corresponde à soma da biodisponível com a ligada à SHBG. Esta última não se dissocia facilmente da proteína, não tendo atividade hormonal enquanto ligada.

Para o diagnóstico do hipogonadismo, na maioria das vezes basta a dosagem da testosterona total, utilizando-se como referência o limite inferior de normalidade informado pelo laboratório. Embora esses valores variem entre os laboratórios, admitia-se que dosagens de testosterona total acima de 346 ng/dL (12 nmol/L) possam ser consideradas normais e que as abaixo de 231 ng/dL (8 nmol/L) sejam compatíveis com hipogonadismo.<sup>46</sup> Homens com sintomas e sinais compatíveis com hipogonadismo e dosagens entre os limites de 231 ng/dL e 346 ng/dL poderiam ser submetidos a uma prova terapêutica com testosterona e avaliada a resposta clínica.<sup>46</sup>

Recentemente foi realizada uma pesquisa retrospectiva com 3.672 homens avaliados por suspeita de hipogonadismo, verificando-se que uma sensibilidade maior que 98% para predição de níveis normais ou baixos de testosterona livre só se verificava com dosagens de testosterona total maior que 400 ng/dL ou menor que 150 ng/dL, respectivamente.<sup>47</sup> Assim sendo, com valores entre os limites de 150 ng/dL e 400 ng/dL, deve-se calcular a testosterona livre, a partir da testosterona total, SHBG e dosagem de albumina, para o que existem diversas fórmulas matemáticas<sup>48-52</sup>, sendo mais utilizada a proposta por Vermeulen<sup>52</sup>, automatizada na página da *International Society for the Study of the Aging Male* – ISSAM (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Embora tenha sido proposto o valor de corte de 7,2 ng/dL para a testosterona livre como indicativo de hipogonadismo<sup>46</sup>, trabalhos mais recentes utilizam a concentração de 7,0 ng/dL como limite para diagnóstico.<sup>1</sup>

O padrão ouro para a dosagem da testosterona livre é a diálise de equilíbrio, método trabalhoso, caro e não automatizável<sup>53</sup>, uma vez que o método direto (radioimunoensaio) é impreciso.<sup>54</sup> Uma comparação dos resultados de testosterona livre calculada por cinco fórmulas, em 2.159 amostras de soro, com os obtidos pelo método de diálise de

equilíbrio mostrou que, embora essas fórmulas tendam a superestimar os valores do hormônio livre, podem ser úteis na prática clínica.<sup>53</sup>

É preciso calcular a testosterona livre quando a SHBG estiver elevada ou baixa. São causas de elevação da SHBG: envelhecimento, cirrose hepática, hepatites, hipertireoidismo, síndrome de imunodeficiência adquirida, uso de estrogênios, hiperestrogenismo de outra etiologia e uso de anticonvulsivantes. Diminuem a SHBG: obesidade, síndrome nefrótica, hipotireoidismo, acromegalia, diabetes *mellitus* e uso de glicocorticoides, progestogênios e androgênios.<sup>42</sup> Na prática clínica, assim como na maioria das pesquisas<sup>55</sup>, a testosterona biodisponível não é utilizada, preferindo-se a testosterona livre.

A triagem de DAEM em homens sem queixas compatíveis não tem respaldo em pesquisas epidemiológicas. Tendo em vista, entretanto, a maior incidência de hipogonadismo nos portadores de diabetes tipo 2,<sup>56-58</sup> a dificuldade de triagem com questionários<sup>11</sup> e os benefícios que podem advir do diagnóstico e tratamento da deficiência de testosterona nesses pacientes<sup>55-60</sup>, é razoável que se proceda à investigação sistemática, com dosagem anual de testosterona nos diabéticos. O mesmo se aplica a obesos.<sup>61</sup>

### Diagnóstico diferencial da deficiência androgênica

Além de dosar a testosterona, SHBG e albumina, é importante pedir dosagens de LH, FSH, prolactina e TSH (hormônio tireoestimulante).<sup>62,63</sup> Normalmente na DAEM ou HTA as dosagens de gonadotrofinas se encontram dentro dos valores normais, podendo o FSH estar um pouco elevado, por conta da diminuição da inibina. Níveis suprimidos de gonadotrofinas devem fazer pensar em tumor hipofisário, sendo necessário prosseguir a investigação nesse sentido, com outras dosagens hormonais e exames de imagem.<sup>62</sup> Pacientes com níveis de prolactina acima dos limites da normalidade devem ser investigados para determinação da etiologia e orientação terapêutica.

A dosagem do TSH é importante porque a incidência de hipotireoidismo aumenta com a idade e, embora mais frequente em mulheres, se associa a sintomas capazes de serem confundidos com os do hipogonadismo, como fadiga, anemia, fraqueza muscular e transtornos sexuais.<sup>63</sup>

No diagnóstico diferencial deve ser incluída também a depressão, cujos sintomas também se confundem com os do hipogonadismo: falta de ânimo, fraqueza, tristeza e queixas somáticas.<sup>28</sup>

O diagnóstico diferencial da DAEM ou HTA também deve ser feito com outras formas adquiridas de hipogonadismo: cirúrgicas, actínicas, químicas, iatrogênicas, traumáticas ou infecciosas.

### Considerações finais

1. É necessária a coexistência de sintomas e sinais compatíveis com hipogonadismo e níveis sanguíneos de testosterona baixos para o diagnóstico da DAEM ou HTA (**Nível de Evidência 2**).
2. É necessário fazer a coleta da amostra para dosagem da testosterona pela manhã (**Nível de Evidência 4**).
3. É necessário colher mais de uma amostra para dosagem de testosterona, em dias diferentes, quando a primeira dosagem for baixa (**Nível de Evidência 3**).

4. É necessário calcular a testosterona livre quando os valores de testosterona total se situarem entre 150 ng/dL e 400 ng/dL (**Nível de Evidência 1**).
5. É necessário dosar testosterona em pacientes diabéticos e obesos (**Nível de Evidência 1**).
6. Doenças agudas ou subagudas podem afetar a dosagem da testosterona (**Nível de Evidência 3**).
7. São necessárias outras dosagens hormonais (FSH, LH, prolactina, TSH) para diagnóstico diferencial com outras patologias (**Nível de Evidência 1**).

## Referências

1. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2430-9.
2. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2005;8:56-8.
3. Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male--a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2380-90.
4. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3870-7.
5. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCreedy D et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49:1239-42.
6. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C, Hummel W. A new 'aging males' symptoms' rating scale. *Aging Male* 1999;2:105-114.
7. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:703-11.
8. Wiltink J, Beutel ME, Braehler E, Weidner W. Hypogonadism-related symptoms: development and evaluation of an empirically derived self-rating instrument (HRS 'Hypogonadism Related Symptom Scale'). *Andrologia* 2009;41:297-304.
9. Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T, Novak A, Myon E, Badia X et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:15.
10. Morley JE, Perry HM, 3rd, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006;53:424-9.
11. Meirelles RMR, Puppini BA. ADAM questionnaire is not useful for diabetic patients. *J Mens health* 2010;7:349.
12. Traish AM, Goldstein I, Kim NN. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007;52:54-70.
13. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4335-4343.
14. Eardley I. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002;2:272-276.
15. Khaw KT, Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men.

- Ann Epidemiol 1992;2:675-82.
16. Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS et al. Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1026-31.
  17. Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, Katz MS. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:643-9.
  18. Svartberg J. Epidemiology: testosterone and the metabolic syndrome. *Int J Impot Res* 2007;19:124-128.
  19. Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism* 1990;39:897-901.
  20. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
  21. Candow DG, Chilibeck PD. Differences in size, strength, and power of upper and lower body muscle groups in young and older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:148-56.
  22. van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3276-82.
  23. Roy TA, Blackman MR, Harman SM, Tobin JD, Schrager M, Metter EJ. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E284-94.
  24. Schaap LA, Pluijm SM, Smit JH, van Schoor NM, Visser M, Gooren LJ et al. The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clin Endocrinol* 2005;63:152-60.
  25. Khosla S, Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3555-61.
  26. DeFazio J, Meldrum DR, Winer JH, Judd HL. Direct action of androgen on hot flushes in the human male. *Maturitas* 1984;6:3-8.
  27. Smith JA, Jr. Management of hot flushes due to endocrine therapy for prostate carcinoma. *Oncology* 1996;10:1319-22; discussion 1324.
  28. Amore M, Innamorati M, Costi S, Sher L, Girardi P, Pompili M. Partial androgen deficiency, depression, and testosterone supplementation in aging men. *Int J Endocrinol* 2012;2012:280724.
  29. Chen RY, Ng KK. Self-referred older Asian males in a men's health clinic: the inter-relationships between androgens, metabolic parameters and quality of life measures. *Aging Male* 2010;13:233-41.
  30. Dhiman P, Bhansali A, Prasad R, Dutta P, Walia R, Ravikiran M. Predictors of pilosebaceous unit responsiveness to testosterone therapy in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Andrologia* 2011;43:422-7.
  31. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, Basaria S, Lauretani F, Ble A et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med* 2006;166:1380-8.
  32. Bhatia V, Chaudhuri A, Tomar R, Dhindsa S, Ghanim H, Dandona P. Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2289-94.
  33. Neaves WB, Johnson L, Porter JC, Parker CR, Jr., Petty CS. Leydig cell numbers, daily sperm

- production, and serum gonadotropin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:756-63.
34. Vermeulen A, Deslypere JP. Intratesticular unconjugated steroids in elderly men. *J Steroid Biochem* 1986;24:1079-83.
  35. Suoranta H. Changes in the small blood vessels of the adult human testis in relation to age and to some pathological conditions. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat* 1971;352:165-81.
  36. Harman SM, Tsitouras PD. Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:35-40.
  37. Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD, Davis SS, Kaiser FE, Silver AJ et al. Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:963-9.
  38. Winters SJ, Sherins RJ, Troen P. The gonadotropin-suppressive activity of androgen is increased in elderly men. *Metabolism* 1984;33:1052-9.
  39. Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:955-62.
  40. Tenover JS, Bremner WJ. Circadian rhythm of serum immunoreactive inhibin in young and elderly men. *J Gerontol* 1991;46:M181-4.
  41. Bernhardt PC, Dabbs JM, Jr, Fielden JA, Lutter CD. Testosterone changes during vicarious experiences of winning and losing among fans at sporting events. *Physiol Behav* 1998;65:59-62.
  42. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59.
  43. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol* 2003;58:710-7.
  44. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1278-81.
  45. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, McKinlay JB. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol* 2007;67:853-862.
  46. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 2006;27:135-7.
  47. Anawalt BD, Hotaling JM, Walsh TJ, Matsumoto AM. Performance of total testosterone measurement to predict free testosterone for the biochemical evaluation of male hypogonadism. *J Urol* 2012;187:1369-73.
  48. Ly LP, Handelsman DJ. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *Eur J Endocrinol* 2005;152:471-8.
  49. Nanjee MN, Wheeler MJ. Plasma free testosterone--is an index sufficient? *Ann Clin Biochem* 1985;22 ( Pt 4):387-90.
  50. Sartorius G, Ly LP, Sikaris K, McLachlan R, Handelsman DJ. Predictive accuracy and sources of variability in calculated free testosterone estimates. *Ann Clin Biochem* 2009;46:137-43.
  51. Sodergard R, Backstrom T, Shanbhag V, Carstensen H. Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 beta to human plasma proteins at body temperature. *J Steroid Biochem* 1982;16:801-10.
  52. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-3672.

53. Ly LP, Sartorius G, Hull L, Leung A, Swerdloff RS, Wang C et al. Accuracy of calculated free testosterone formulae in men. *Clin Endocrinol* 2010;73:382-8.
54. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:405-13.
55. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent Occurrence of Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5462-5468.
56. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:1288-99.
57. Grossmann M, Gianatti EJ, Zajac JD. Testosterone and type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:247-56.
58. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes? *Int J Androl* 2009;32:431-41.
59. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006;154:899-906.
60. Muraleedharan V, Marsh H, Jones H: Low testosterone predicts increased mortality and testosterone replacement therapy improves survival in men with type 2 diabetes. Society for Endocrinology BES 2011, vol 25. Birmingham, UK, 11 April 2011 - 14 April 2011: Endocrine Abstracts, 2011; P163.
61. Lima N, Cavaliere H, Knobel M, Halpern A, Medeiros-Neto G. Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1433-7.
62. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary* 2006;9:335-42.
63. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging* 2012;7:97-111.

# Capítulo 3

## Contraindicações para a reposição de testosterona na Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino



O alvo da terapia de reposição hormonal com testosterona (TRT) é restaurar os níveis séricos do hormônio para um estado eugonadal. Está indicada para homens com persistentes níveis séricos de testosterona abaixo da normalidade associados aos sintomas da deficiência androgênica. O objetivo da TRT é melhorar a qualidade de vida e a sensação de bem-estar geral que incluem a função sexual, a composição corporal, a força e massa muscular e a densidade mineral óssea. No entanto, existem situações clínicas em que a TRT não é recomendada ou está formalmente contraindicada.

### Contraindicações para TRT

#### **Eritrocitose/Policitemia**

A terapia com testosterona estimula a produção de eritrócitos por incremento da eritropoietina e por ação direta nos eritroblastos da medula óssea. Existe uma relação linear entre a dosagem de testosterona sérica e a incidência de eritrocitose/policitemia.<sup>1,2</sup> A hiperviscosidade sanguínea pode predispor a trombose arterial e venosa, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.<sup>3,4</sup>

A eritrocitose/policitemia pode ocorrer durante a terapia com testosterona, especialmente em hipogonádicos tratados com formulações injetáveis.

#### **Sistema cardiovascular**

Evidências recentes indicam que a TRT não está associada ao desenvolvimento de novos

eventos e/ou aumento do risco cardiovascular.<sup>5</sup> No entanto, homens idosos hipogonádicos devem ser informados sobre os limites dos conhecimentos sobre a segurança cardiovascular nas faixas etárias mais avançadas. Da mesma forma, pacientes com doenças cardiovasculares graves devem ser avaliados com cuidado antes de iniciarem a TRT.

Uma meta-análise recente mostrou melhoria da tolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva que receberam TRT.<sup>6</sup>

A administração exógena de testosterona reduz a excreção de sódio e aumenta o volume de água extracelular. Estes efeitos podem explicar a ocorrência de retenção hídrica e o aparecimento de edema em pacientes sob TRT.<sup>7</sup>

Homens com hipertensão arterial severa ou insuficiência cardíaca congestiva grave devem ser monitorados quanto ao risco de apresentarem piora do quadro clínico quando submetidos a TRT.

### **Hiperplasia prostática benigna/Sintomas urinários do trato inferior (LUTS)**

Estudos randomizados controlados sustentam a hipótese de que a TRT não resulta em alterações na histologia prostática. Entretanto, ainda não há dados disponíveis que mostrem segurança prostática a longo prazo com uso de TRT.

Sintomas obstrutivos graves do trato urinário inferior com escore de sintomas prostático (IPSS) > 21 consequentes a hiperplasia prostática representam uma contraindicação relativa à TRT. Não existem evidências de que a TRT cause piora dos sintomas de LUTS leve ou moderada ou promova retenção urinária aguda.<sup>2</sup>

Após tratamento adequado e resolução da obstrução do trato urinário inferior, esta contraindicação deixa de existir.

### **Apneia do sono**

Advertências sobre TRT e apneia obstrutiva do sono aparecem com frequência na literatura e em diretrizes acadêmicas apesar da falta de evidências convincentes que comprovem que a TRT agrave esta síndrome.<sup>8</sup> No entanto, ainda prevalece a orientação de que estes pacientes devam ser tratados antes de iniciarem a TRT.

### **Fertilidade**

A aplicação exógena de testosterona pode promover a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Esta supressão resulta em um mecanismo de “*feedback*” negativo causando diminuição na secreção de testosterona e na espermatogênese.<sup>9,10</sup> A administração exógena de testosterona pode resultar em infertilidade.

A TRT pode também promover uma diminuição do tamanho testicular.

Candidatos à TRT devem ser informados sobre este evento e se optarem por manter a fertilidade deverão utilizar terapias alternativas, como gonadotrofinas e antiestrógenos.

### **Ginecomastia**

O desenvolvimento de ginecomastia em homens sob TRT resulta do desbalanceamento e inversão da relação entre testosterona e estradiol (E2) e é mais frequentemente observado em pacientes utilizando a terapia de reposição com ésteres de testosterona.<sup>11</sup> Esta situação

clínica pode ser resolvida pela substituição da forma ou via de administração da testosterona, por redução da dose ministrada ou pela adição ao tratamento de uma droga antiestrogênica como tamoxifeno, di-hidrotestosterona gel ou uma droga bloqueadora da aromatização.<sup>12</sup>

## Câncer de mama

Diagnóstico presuntivo ou comprovado de câncer de mama masculino é uma contraindicação clássica para a TRT em razão da aromatização da testosterona em estradiol E2.<sup>13,14</sup>

Relatos de casos e pequenos estudos de coorte apontam para uma possível correlação entre TRT e desenvolvimento de câncer de mama, mas ainda não existem fortes evidências que confirmem esta associação.

## Câncer de próstata

Historicamente a TRT está absolutamente contraindicada em homens com suspeita ou diagnóstico confirmado de câncer de próstata. Existem evidências de que a TRT pode estimular o crescimento e agravar os sintomas do câncer de próstata em homens com doença ativa.<sup>15</sup>

Homens tratados com sucesso para câncer de próstata e diagnosticados com hipogonadismo são candidatos a TRT após um prudente intervalo de observação e se não houver evidência clínica ou laboratorial de recidiva da doença. Os riscos e benefícios da TRT devem ser claramente entendidos pelo paciente e o acompanhamento do tratamento deve ser particularmente cuidadoso. Os dados de segurança nesta situação clínica são ainda limitados.<sup>16</sup>

## Conclusões

A contraindicação absoluta para a terapia de reposição de testosterona em homens hipogonádicos consiste na suspeita ou presença documentada de câncer de próstata ou câncer de mama.

Embora não existam evidências de que a testosterona ou outros andrógenos iniciem o câncer de próstata, é universalmente aceito que a TRT pode acelerar um câncer de próstata já existente.

Contraindicações relativas e precauções incluem insuficiência cardíaca congestiva por risco de retenção hídrica, eritrocitose/policitemia, apneia do sono severa, LUTS/HPB severa, ginecomastia e pacientes que desejem manter a fertilidade.

## Considerações finais

1. Homens com eritrocitose significativa (hematócrito  $\geq 54\%$ ) não devem iniciar ou ser mantidos em TRT sem antes ter esta condição clínica solucionada (**Nível de Evidência 2**).
2. Homens com insuficiência cardíaca congestiva grave não devem iniciar a TRT sem antes ser convenientemente tratados (**Nível de Evidência 3**).
3. Homens com sintomas obstrutivos graves do trato urinário inferior (LUTS/HPB) não devem iniciar a TRT sem antes ser convenientemente tratados (**Nível de Evidência 3**).
4. Homens com apneia do sono obstrutiva, grave e não tratada não devem iniciar a TRT até que a comorbidade seja convenientemente corrigida (**Nível de Evidência 4**).
5. Homens que desejem preservar a fertilidade não devem ser submetidos a TRT (**Nível de Evidência 2**).

6. A TRT constitui-se em uma contraindicação relativa em homens com ou que venham a desenvolver ginecomastia (**Nível de Evidência 4**).
7. TRT está contraindicada em homens com diagnóstico presuntivo ou evidência clínica de câncer de mama (**Nível de Evidência 3**).
8. TRT está contraindicada em homens com diagnóstico presuntivo ou evidência clínica de câncer de próstata (**Nível de Evidência 2**).

## Referências

1. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2560–75.
2. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1451–7.
3. Stergiopoulos K, Brennan JJ, Mathews R, Setaro JF, Kort S. Anabolic steroids, acute myocardial infarction and polycythemia: A case report and review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1475–80.
4. Krauss DJ, Taub HA, Lantinga LJ, Dunsky MH, Kelly CM. Risks of blood volume changes in hypogonadal men treated with testosterone enanthate for erectile impotence. *J Urol* 1991;146:1566–70.
5. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Boloña ER, Sideras K et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:29–39.
6. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: A meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011;165:687–701.
7. Lundh B, Gardner FH. The effect of testosterone in pharmacological doses on plasma volume and on some serum proteins in patients with sickle cell anemia and in sexually impotent men. *Scand J Clin Lab Invest* 1971;28:72–8.
8. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: Is there a real connection? *J Sex Med* 2007;4:1241–6.
9. Guay AT, Bansal S, Heatley GJ. Effects of raising endogenous testosterone levels in impotent men with secondary hypogonadism: Double blind placebo-controlled trial with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3546–52.
10. Taylor F, Levine L. Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: Efficacy and treatment cost. *J Sex Med* 2010;7:269–76.
11. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. Pharmacokinetics efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3469–78.
12. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: Pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1010–5.
13. Medras A, Filus A, Jozkow P, Winowski J, Sieinska-Werner T. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat* 2006;96:263–5.
14. Dimitrov NV, Colucci P, Napgal S. Some aspects of the endocrine profile and management of hormone-dependent male breast cancer. *Oncologist* 2007;12:798–807.
15. Morales A. Effect of testosterone administration to men with prostate cancer is unpredictable: A word of caution and suggestions for a registry. *BJU Int* 2011;107:1369–73.
16. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med* 2013;10:245–84.

# Capítulo 4

## Como realizar o tratamento da reposição hormonal com testosterona e sua continuidade



### Como realizar o tratamento

A Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino - DAEM (também conhecida como *late onset hypogonadism* ou LOH; *androgen deficiency of the aging male* ou ADAM) é uma condição caracterizada por um quadro clínico previamente definido e níveis anormalmente baixos de testosterona total ou livre. Evidência recente relata que somente a presença de baixos níveis de testosterona não é um indicador de disfunções sexuais.<sup>1</sup> Igualmente, a disfunção da libido ou ereção em pacientes com níveis normais, ou próximos ao normal de testosterona, não tem demonstrado boa resposta ao tratamento de reposição hormonal.<sup>2,3</sup>

Os resultados dos estudos controlados sobre a terapia de reposição com testosterona sobre a função sexual, a composição corporal, a síndrome metabólica, o diabetes, o metabolismo lipídico e glicêmico e o risco cardiovascular são contraditórios, e os efeitos benéficos da testosterona sobre estas condições em pacientes eugonádicos não estão solidamente comprovados em todos os grupos de pacientes.<sup>2-10</sup>

Até o momento, não foram definidos valores precisos dos níveis de testosterona necessários para conseguir efeitos benéficos para o tratamento dos sintomas do hipogonadismo; no entanto, consensos anteriores baseados em considerações de especialistas recomendam atingir concentrações equivalentes às concentrações médias de indivíduos jovens e saudáveis.<sup>11,12</sup>

### **As apresentações mais difundidas na América Latina são:**

**Gel de Testosterona:** É aplicado na pele dos ombros, braços e abdome. Normalmente utiliza-se uma dose inicial de 5 g/dia. O ajuste da dose deve ser ocasionalmente considerado, já que a absorção da pele pode variar de um paciente para outro.<sup>13</sup> Os géis têm um excelente perfil de segurança, e demonstraram que podem normalizar os níveis séricos de testosterona. Os efeitos clínicos são satisfatórios e não produzem picos suprafisiológicos ou déficits subfisiológicos.<sup>14</sup> Estas apresentações requerem aplicação diária e têm risco de transferência hormonal interpessoal. Recomenda-se que a aplicação seja de manhã cedo sobre a pele seca intacta, evitar contato cutâneo direto com outras pessoas durante 2 a 4 horas e não tomar banho ou nadar nas primeiras horas após a aplicação.<sup>15</sup>

**Enantato de Testosterona:** Tem uma meia-vida 4 ou 5 dias. As injeções de 200 a 250 mg cada 14 a 28 dias geralmente são suficientes para uma reposição a longo prazo.<sup>16</sup> De 24 a 48 horas depois da aplicação, podem ocorrer concentrações altas não fisiológicas de até 80 nmol/L, seguidas de um período de níveis fisiológicos e logo uma diminuição a valores subnormais antes da próxima injeção. Estas oscilações tornam-se desagradáveis para muitos pacientes, que podem manifestar flutuações na sua atividade sexual e estabilidade emocional, tais como euforia nos primeiros dias após a injeção, seguida de um retorno aos sintomas de hipogonadismo, conforme os níveis de testosterona diminuem. Além disso, essa grande variação das concentrações séricas de testosterona também pode ocasionar efeitos secundários frequentes, tais como policitemia.<sup>17</sup>

**Undecilato de Testosterona:** Permite uma vida longa de aproximadamente 34 dias. A eliminação total demora 90 dias aproximadamente.<sup>18-20</sup> A administração de 1.000 mg a cada 12 semanas (intervalo de 10 a 14 semanas) leva a concentrações muito estáveis por um longo período, sem variações extremas.<sup>21-23</sup>

As apresentações atuais mais usadas no mundo com seus prós e contras se resumem na tabela 1.

O tratamento de reposição com testosterona produz diminuição dos níveis de FSH e LH, alteração da espermatogênese e comprometimento da fertilidade.<sup>24</sup> O citrato de clomifeno avaliado em dois pequenos estudos controlados<sup>25,26</sup> e em múltiplas séries de casos, tem mostrado que eleva os níveis endógenos de testosterona a valores superiores a aproximadamente 500 ng/dl<sup>21,25-30,32</sup>, com doses que variaram de 25 mg intercalados um dia sim, outro não, a 50 mg diários, melhorando os sintomas de hipoandrogenismo<sup>27-30</sup> sem deteriorar a fertilidade<sup>28,30,32</sup> e sem reportar sérios efeitos colaterais.<sup>27-31</sup>

### **Continuidade da terapia de reposição com testosterona**

O tratamento de reposição com testosterona pode ter efeitos colaterais negativos. Os mais conhecidos são a hiperglobulia ou policitemia, a apneia do sono, a toxicidade hepática e a piora dos sintomas obstrutivos nos pacientes com hipertrofia prostática. Outros menos mencionados são a ginecomastia, atrofia testicular e a infertilidade.<sup>24</sup> Igualmente, evita-se com frequência devido ao temor de uma exacerbação ou aceleração da atividade mitogênica de um carcinoma prostático previamente não evidenciado ou a complicações cardiovasculares.<sup>33</sup> A possibilidade de ter efeitos colaterais negativos e a necessidade de vigiar a eficiência da terapia impõe a necessidade de fazer controles aos pacientes.

**Tabela 1.** Preparações de Testosterona (T).

Formulação	Estrutura Química	Meia-vida (T ½)	Doses	Vantagens	Desvantagens
<b>Agentes Orais</b>					
Undecilato de T	17α-hidroxiéster	4 horas	40-80 mg/2-3 vezes/dia	Via oral, doses modificáveis	Efeito clínico e níveis séricos de T muito variáveis
Mesterolona	1-alquilado	8 horas	75-150 mg/2-3 vezes/dia	Via oral, doses modificáveis, na passagem hepática, ↑ afinidade SHBG	Não aromatizado a estrógenos Risco de hepatopatia
<b>Agentes Bucais</b>					
Testosterona Bucal	T natural	12 horas	30 mg/2 vezes/dia	Níveis séricos de testosterona dentro do patamar fisiológico	Aderência bucal da borracha, halitose, mudanças de sabor, cefaleia, dor e edema gengival
<b>Agentes Transdérmicos</b>					
Adesivos	T natural	10 horas	5-10 mg/dia	Replica ritmo circadiano	Transferência hormonal interpessoal, irritação da pele, eritema e dermatite de contato
Gel 1%, 2%, 1.62%	T natural	6 horas	5-10gr/dia	Níveis séricos de testosterona dentro do patamar fisiológico, doses modificáveis, menor irritação da pele	Transferência hormonal interpessoal, aplicação diária
<b>Agentes Subcutâneos</b>					
Implantes (pellets)	T natural	-----	4-6 implantes de 200 mg cada 24 semanas (16-26)	Somente duas aplicações ao ano	Implante cirúrgico, dermatite de contato, prurido, eritema, reação de corpo estranho, infecção, dor, extrusão
<b>Agentes Intramusculares</b>					
Propionato de T	17α-hidroxiésteres	20 horas	100 mg/2-3vezes/semana	Baixo custo	Níveis séricos de T muito variáveis, 2-3 injeções por semana, maior risco de policitemia.
Enantato de T	17α-hidroxiésteres	4-5 dias	50-250 mg/cada 2-4 semanas	Baixo custo	Níveis séricos de T muito variáveis, injeções frequentes, risco de policitemia
Cipionato de T	17α-hidroxiésteres	8 dias	50-250 mg/cada 2-4 sem	Baixo custo	Similar ao enantato de T
Undecilato de T	17α-hidroxiésteres (em óleo de castor)	34 dias	1.000 mg cada 10-14 semanas	Níveis séricos de testosterona dentro do patamar fisiológico, longa duração e intervalo de doses	Dor no lugar da injeção

(adaptada de Corona G, Rastrelli G, Forti G, Maggi M. Update in testosterone therapy for men. J Sex Med 2011;8:639-654)

Nem sempre o tratamento inicial consegue elevar os níveis de testosterona a níveis fisiológicos considerados necessários para conseguir efeitos terapêuticos. É por isso que os níveis de testosterona alcançados durante o tratamento devem ser medidos durante os controles. A elevação do hematócrito acima de 50% tem sido relatada frequentemente, assim como os eventos adversos prostáticos, e em menor frequência, a apneia do sono.<sup>33</sup>

Os sintomas de disfunção sexual, como diminuição da libido ou da função erétil, são as causas mais comuns pelas quais os profissionais da medicina sexual diagnosticam e tratam o hipogonadismo de aparição tardia. A evidência da melhora dos transtornos sexuais com o tratamento com testosterona é conflitiva, pois existem casos com bons resultados em alguns trabalhos, outros não mostram melhora ou simplesmente não encontram diferenças com o placebo, e finalmente alguns apresentaram melhora inicial das alterações sexuais com retorno dos problemas nos meses seguintes ao início da terapia.<sup>2,3,34</sup> Não existem evidências de que a continuação do tratamento com testosterona tenha utilidade nesses casos.

A relação do tratamento com testosterona com o aparecimento ou progresso de câncer de próstata continua sendo um assunto polêmico, que ainda está em evolução. Apesar da evidência mais recente apoiar a hipótese de que o tratamento de reposição com testosterona não provoca câncer de próstata<sup>35,36</sup> nem elevação significativa do antígeno específico de próstata<sup>37</sup>, é fato que qualquer homem pode sofrer aparição ou progressão de um tumor de próstata independente de receber ou não testosterona. Portanto, é necessário atuar nos casos nos quais se encontre alguma alteração significativa do PSA ou do toque retal.

A elevação do hematócrito acima de 54% é um fator de risco importante na gênese das doenças tromboembólicas. Portanto, devem-se fazer hemogramas periódicos e verificar se esta complicação aparece para tomar as medidas que sejam necessárias para evitar uma complicação cardiovascular.

### Considerações finais

1. Recomenda-se tratar somente aqueles pacientes que tenham manifestações clínicas de hipoandrogenismo e ao mesmo tempo níveis de testosterona considerados inferiores aos normais (**Nível de Evidência 1**).
2. O paciente deve ser informado pelo seu médico assistente sobre os prós e contras das potenciais complicações do tratamento, e também que não é possível assegurar os resultados da terapia de reposição com testosterona (**Nível de Evidência 1**).
3. A terapia deve liberar suficiente testosterona na circulação para restabelecer os níveis fisiológicos nos tecidos adiposos o maior tempo possível, e deve-se evitar os níveis suprafisiológicos igualmente nivelados aos subterapêuticos (**Nível de Evidência 4**).
4. Existem no mercado latino-americano apresentações de testosterona para uso intramuscular e transdérmico que têm demonstrado conseguir elevar os níveis de testosterona a patamares fisiológicos. O médico deve estar familiarizado com as vantagens e desvantagens de cada apresentação e indicar ao paciente aquela que melhor se ajusta às suas necessidades (**Nível de Evidência 4**).
5. O uso de apresentações de testosterona disponíveis em outras regiões do mundo depende do alcance do paciente e do conhecimento do médico sobre as vantagens e

desvantagens. As apresentações orais 17-alfa alquiladas não são recomendadas devido ao seu potencial tóxico hepático (**Nível de Evidência 4**).

6. Em pacientes hipogonádicos, que desejam manter sua fertilidade, pode-se considerar o uso de citrato de clomifeno diariamente ou intercalado um dia sim, outro não, e com vigilância periódica dos níveis de testosterona sérica (**Nível de Evidência 3**).
7. O paciente em tratamento com testosterona deve ser examinado e realizar exames aos 3, 6 e 12 meses depois de iniciada a terapia, e posteriormente, pelo menos uma vez ao ano, para verificar a eficiência do tratamento e a ausência de efeitos colaterais (**Nível de Evidência 1**).
8. O controle do paciente deve incluir um monitoramento dos níveis de testosterona total, PSA, hematócrito, exames de função hepática e interrogar sobre possíveis transtornos do sono. Deve-se fazer um toque retal e avaliar se os efeitos terapêuticos esperados foram cumpridos (**Nível de Evidência 1**).
9. Nos casos nos quais não são detectadas melhorias dos sintomas nos controles, recomenda-se suspender o tratamento (**Nível de Evidência 4**).
10. Quando os controles de antígeno específico de próstata mostrem incrementos persistentes de mais de 0,5 ng por dl ao ano, recomenda-se fazer biópsia prostática (**Nível de Evidência 1**).
11. Nos casos em que o hematócrito ultrapasse 54%, recomenda-se suspender o tratamento (**Nível de Evidência 1**).

## Referências

1. Marberger M, Wilson TH, Rittmaster RS. Low serum testosterone levels are poor predictors of sexual dysfunction. *BJU Int* 2011 Jul;108(2):256-62.
2. Boloña ER, Uruga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007 Jan;82(1):20-8.
3. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005 Oct;63(4):381-94.
4. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl* 2011 Dec;34(6 Pt 1):528-40.
5. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Boloña ER, Sideras K et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007 Jan;82(1):29-39.
6. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada IM et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011 Apr;34(4):828-37.
7. Gopal RA, Bothra N, Acharya SV, Ganesh HK, Bandgar TR, Menon PS et al. Treatment of hypogonadism with testosterone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2010 Jul-Aug;16(4):570-6.
8. Koutsari C, Ali AH, Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, Khosla S et al. Fatty acid metabolism in the elderly: effects of dehydroepiandrosterone and testosterone replacement in hormonally deficient men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Sep;94(9):3414-23.
9. Legros JJ, Meuleman EJ, Elbers JM, Geurts TB, Kaspers MJ, Bouloux PM. Oral testosterone

- replacement in symptomatic late-onset hypogonadism: effects on rating scales and general safety in a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2009 May;160(5):821-3.
10. Basu R, Dalla Man C, Campioni M, Basu A, Nair KS, Jensen MD et al. Effect of 2 years of testosterone replacement on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, hepatic insulin clearance, and postprandial glucose turnover in elderly men. *Diabetes Care* 2007 Aug;30(8):1972-8.
  11. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff E, Behre HM, Hellstrom WC, Gooren LJ et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *International Journal of Impotence Research* 2009;21:1-8.
  12. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(6):1995-2010.
  13. Lakshaman KM, Bassaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging* 2009;4:397-412.
  14. Dobs A, McGettigan J, Norwood P, Howell J, Waldie E, Chen Y. A novel testosterone 2% gel for the treatment of hypogonadal males running head: testosterone 2% gel for hypogonadism. *J Androl* 2011 Oct 6:01-23.
  15. Khera M, Bhattacharya R, Blick G, Kushner H, Nguyen D, Miner M. Improved sexual function with testosterone replacement therapy in hypogonadal men: Real-World Data from the Testim Registry in the United States (TRiUS). *J Sex Med* 2011;8:3204-3213.
  16. Snyder PJ, Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1335-9.
  17. Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrin* 2000;161:73-88.
  18. Behre HM, Abshagen K, Oettel M, Hübler D, Nieschlag E. Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. *Europ Endocrinol* 1999;140:414-419.
  19. Nieschlag E, Büchter D, von Eckardstein S, Abshagen K, Simoni M, Behre HM. Repeated intramuscular injections of testosterone undecanoate for substitution therapy in hypogonadal men. *Clin Endocrinol* 1999;51:757-763.
  20. Von Eckardstein S, Nieschlag E. Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study. *J Androl* 2002;23:419-425.
  21. Wang C, Harnett M, Dobs A et al. Pharmacokinetics and safety of long acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: An 84-week phase III clinical trial. *J Androl* 2010 Sep-Oct;31(5):457-65.
  22. El Douaihy Y, Yassin ADJ, Pinkhasov R, Prawat K, Shabsigh R, Yassin AA.. Testosterone replacement therapy with testosterone undecanoate long acting intramuscular injections is associated with reduction in obesity. *EAU Annual Meeting 2012, Poster 590, Eur Urol Suppl* 2012;11:e590.
  23. Haider A. Safety of administration of parenteral testosterone undecanoate to mainly elderly men for 48 months. *EAU Annual Meeting 2012, Poster 591, Eur Urol Suppl* 2012;11:e591.
  24. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-492.
  25. Guay AT, Bansal S, Heatley GJ. Effect of raising endogenous testosterone levels in impotent men with secondary hypogonadism: double blind placebo-controlled trial with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Dec;80(12):3546-52.

26. Sokol RZ, Steiner BS, Bustillo M, Petersen G, Swerdloff RS. A controlled comparison of the efficacy of clomiphene citrate in male infertility. *Fertil Steril* 1988 May;49(5):865-70.
27. Moskovic DJ, Katz DJ, Akhavan A, Park K, Mulhall JP. Source clomiphene citrate is safe and effective for long-term management of hypogonadism. *BJU Int* 2012 Mar 28. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.10968.x. [Epub ahead of print]
28. Katz DJ, Nabulsi O, Tal R, Mulhall JP. Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men. *BJU Int.* 2012 Aug;110(4):573-8.
29. Taylor F, Levine L. Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: efficacy and treatment cost. *J Sex Med* 2010 Jan;7(1 Pt 1):269-76.
30. Ribeiro RS, Abucham J. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol* 2009 Jul;161(1):163-9.
31. Shabsigh A, Kang Y, Shabsigh R, Gonzalez M, Liberson G, Fisch H et al. Clomiphene citrate effects on testosterone/estrogen ratio in male hypogonadism. *J Sex Med* 2005 Sep;2(5):716-21.
32. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *Androl* 2005 Nov-Dec;26(6):787-91.
33. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005 Nov;60(11):1451-7.
34. Mulhall JP, Valenzuela R, Aviv N, Parker M. Effect of testosterone supplementation on sexual function in hypogonadal men with erectile dysfunction. *Urology* 2004 Feb;63(2):348-52;discussion 352-3.
35. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: asystematic review. *Int J Impot Res* 2009 Jan-Feb;21(1):9-23.
36. Feneley MR, Carruthers M. Is testosterone treatment good for the prostate? Study of safety during long-term treatment. *J Sex Med* 2012 Jun 6. doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02808.x. [Epub ahead of print]
37. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Nov 15;296(19):2351-61.

# Capítulo 5

## Importância da síndrome metabólica, obesidade e diabetes nas concentrações de testosterona



### Introdução

Em homens, os níveis séricos de testosterona diminuem com a idade, levando a consequências clínicas bem estabelecidas. Esta diminuição pode estar diretamente relacionada a fatores ambientais, como mudança de estilo de vida e obesidade.<sup>1</sup> A prevalência do hipogonadismo aumenta não só com o envelhecimento, mas também diante de comorbidades como obesidade, diabetes e hipertensão, havendo forte associação com a síndrome metabólica.<sup>2-4</sup> Na população brasileira, a prevalência de homens entre 25 e 75 anos de idade com níveis de testosterona total inferiores a 300 ng/dl é de 19,8%.<sup>5</sup>

As concentrações séricas dos esteroides sexuais estão relacionadas com a resistência à insulina e conseqüentemente à síndrome metabólica e ao diabetes tipo 2.<sup>6-8</sup> Estudos epidemiológicos demonstram que homens com diabetes têm um risco maior de desenvolver hipogonadismo; por outro lado tem-se observado que o hipogonadismo pode levar à resistência à insulina e diabetes. Por essas razões, a Sociedade Americana de Endocrinologia recomenda que todo paciente masculino adulto e diabético com queixas de hipogonadismo, como queda da libido ou disfunção erétil, realize a dosagem de testosterona total matinal.<sup>9</sup>

A resistência à insulina é um componente essencial da síndrome metabólica e juntamente com a hiperinsulinemia são antecedentes do diabetes tipo 2. A obesidade, por sua vez, afeta cerca de 400 milhões de adultos da população mundial e representa tanto o principal achado clínico da síndrome metabólica, como seu principal fator de progressão.

A prevalência da síndrome metabólica em homens adultos é de aproximadamente 40% nos EUA e 10% na Europa.<sup>10,11</sup>

Três critérios são internacionalmente utilizados para diagnóstico de síndrome metabólica: o da Organização Mundial da Saúde (OMS), o do *National Cholesterol Education Program* (NCEP – ATP III) e o da Federação Internacional de Diabetes (IDF).<sup>11</sup> Atualmente o critério mais aceito é o da IDF (Quadro 1); no entanto, os critérios adotados pelo NCEP/ATP III (Quadro 2) são os mais adequados para a síndrome metabólica associada ao hipogonadismo, uma vez que são os melhores preditores da disfunção erétil associada ao hipogonadismo masculino.<sup>12</sup> Uma vez que há uma elevada associação entre síndrome metabólica e disfunção sexual masculina, é necessário que haja uma abordagem integrada destas condições.

**Quadro 1.** Definição de Síndrome Metabólica de acordo com a *International Diabetes Federation* (2005).

Definição da <i>International Diabetes Federation</i>		
• Cintura (por especificidade étnica):		
	Homens (cm)	Mulheres (cm)
• Europeus	94	80
• Sul-asiáticos/Chineses	90	80
• Sul-americanos/Africanos	90	80
• Japoneses	85	80
e 2 dos seguintes:		
• Triglicérides $\geq$ 150 mg/dL		
• HDL-c: homens $<$ 40 mg/dL/mulheres $<$ 50 mg/dL		
• Tratamento anti-hipertensivo e/ou P.A. $\geq$ 130/85 mmHg		
Glicemia jejum $\geq$ 100 mg/dL		

**Quadro 2.** Definição de Síndrome Metabólica de acordo com *US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*. (2001)

Definição do <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i> (NCEP-ATP)
3 ou mais dos seguintes:
• C.A.: $>$ 102 cm em homens
• C.A.: $>$ 88 cm em mulheres
• Triglicérides $\geq$ 150 mg/dL
• HDL-c: $<$ 40 mg/dL
• P.A. $\geq$ 130/85 mmHg
• Glicemia jejum $\geq$ 110 mg/dL

## Associação de obesidade, SM e DM 2 com as concentrações séricas de testosterona

### Epidemiologia

A associação entre obesidade, síndrome metabólica e diabetes tipo 2 com hipogonadismo masculino está bem documentada na literatura.

Baixos níveis de testosterona estão relacionados com início de diabetes tipo 2,<sup>13</sup> de modo que a cada diminuição de um desvio padrão nos valores de testosterona livre há 1,58 vezes maior risco de desenvolver diabetes num período de nove anos.<sup>14</sup> Análises multivariadas ajustadas para idade, raça e obesidade demonstraram que os homens que apresentaram testosterona livre e biodisponível mais baixas, no tercil inferior, apresentaram quatro vezes mais risco de ter diabetes do que aqueles com níveis de testosterona no tercil superior.<sup>15</sup> Corroborando esses dados, uma maior associação de hipogonadismo com resistência à insulina e diabetes foi identificada em homens com câncer de próstata submetidos a castração química ou cirúrgica.<sup>16,17</sup>

Com relação à síndrome metabólica, baixos níveis de testosterona total e SHBG podem ser preditores do desenvolvimento desta condição clínica.<sup>18</sup> Numerosos estudos têm demonstrado uma associação inversa entre a gravidade do quadro de síndrome metabólica e as concentrações séricas de testosterona, especialmente em relação à circunferência abdominal, que é um importante indicador de obesidade visceral.<sup>19</sup> A síndrome metabólica determina diminuição dos níveis de testosterona circulante e tem sido documentado que o inverso também é verdadeiro, ou seja, baixos níveis de testosterona induzem a síndrome metabólica.<sup>14,20</sup>

O hipogonadismo está associado a alterações da composição corporal, incluindo diminuição de massa magra e aumento da massa de gordura, especialmente de gordura visceral, observando-se uma correlação inversa entre o índice de massa corporal (IMC) e os níveis séricos de testosterona total e livre.<sup>6,21-23</sup> No entanto, a relação entre gordura visceral e níveis séricos de testosterona ainda é controversa. Embora já se tenha demonstrado que a gordura visceral medida pela CT ou RNM está relacionada com os níveis de testosterona em adultos jovens (20 a 29 anos)<sup>24</sup>, observou-se uma fraca relação entre obesidade visceral e os níveis plasmáticos de testosterona total e livre e SHBG.<sup>25</sup>

### Fisiopatologia

O mecanismo pelo qual os andrógenos diminuem em obesos não é completamente conhecido. A testosterona age de forma inversa ao cortisol, no que se refere a lipogênese, diminuindo a incorporação de triglicérides no tecido adiposo através da inibição da atividade da lipase lipoproteica e favorecendo a lipólise, através da ativação da lipase hormônio-sensível. O aumento do tecido adiposo, por sua vez, piora a deficiência da testosterona pelo aumento da atividade da aromatase e consequente elevação da conversão de testosterona em estradiol.<sup>26</sup>

Considerando que a testosterona inibe a atividade da lipase lipoproteica, resultando na diminuição da captação de triglicérides pelos adipócitos e diminuição da adiposidade visceral, no hipogonadismo, portanto, a lipogênese estaria ativada. Em pacientes com

síndrome de Klinefelter observou-se aumento da glicemia de jejum, insulina plasmática, leptina e lipídeos.<sup>7,27</sup>

A Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino ou hipogonadismo tardio pode levar ao desenvolvimento de síndrome metabólica e diabetes no homem por vários mecanismos, como: mudanças na composição corporal, polimorfismos no receptor androgênico, transporte de glicose e diminuição dos efeitos oxidantes. O aumento da resistência à insulina tem sido atribuído à diminuição da secreção de testosterona. Existem evidências de que o hipogonadismo tem um efeito permissivo na saída de glicose do eritrócito humano, resultando na redução da sensibilidade à insulina.<sup>28,29</sup>

A inativação do gene do receptor da leptina em ratos determinou redução nos níveis de testosterona e andrógenos e infertilidade, além de alterações clínicas semelhantes às da síndrome metabólica, como obesidade, dislipidemia, resistência à insulina e hipertensão, associadas a idade.<sup>30</sup> Sabe-se que a atividade da leptina é necessária para a função reprodutiva, portanto é possível que a redução da leptina seja a responsável pela redução dos níveis de andrógenos causados pela obesidade.<sup>31</sup> Corroborando esta hipótese, Perez-Torres et al. demonstraram que os níveis de testosterona caem 90% em ratos com obesidade e resistência à insulina e os níveis de estradiol não se modificam, sugerindo que o mecanismo para redução da testosterona consequente à síndrome metabólica não está relacionado com a conversão de andrógenos em estradiol no tecido adiposo.<sup>32,33</sup>

A leptina é um hormônio secretado pelos adipócitos cujas concentrações séricas estão associadas com a testosterona total e livre, mesmo com níveis normais de SHBG, LH e estradiol.<sup>34,35</sup> Os receptores para leptina estão presentes nos testículos e são fundamentais para reprodução; no entanto, o mecanismo pelo qual a leptina atua na reprodução não é completamente explicado.

Alterações nos níveis de gonadotrofinas séricas também são descritas em homens obesos nos quais os níveis de LH e FSH encontram-se normais ou ligeiramente baixos.<sup>36</sup> Por outro lado, homens obesos graves apresentam redução nos níveis de LH.<sup>33</sup>

Atualmente a obesidade é considerada um estado inflamatório de baixo grau, onde o tecido adiposo produz quantidades consideráveis de moléculas pró-inflamatórias como PCR, TNF- $\alpha$  e isoleucinas. Fato esse que explica a relação inversa entre os níveis de testosterona e os de marcadores inflamatórios.<sup>37,38</sup>

A capacidade antioxidante em pacientes hipogonádicos pode estar diminuída. Em animais hipogonádicos, o tratamento com testosterona induz a diminuição da apoptose das células beta, a qual pode ser revertida por um antiandrógeno, sugerindo uma relação da testosterona na prevenção do dano pancreático induzido por estresse oxidativo e diabetes subsequente.<sup>39</sup>

O gene do receptor androgênico localizado no cromossomo X também pode mediar os efeitos da testosterona na sensibilidade à insulina e composição corporal. Certos polimorfismos neste gene estão associados com um risco cinco vezes maior de apresentar um índice cintura/quadril no percentil 10.<sup>40,41</sup>

## Tratamento

A síndrome metabólica é uma reunião de fatores de risco cardiovascular que necessitam de tratamento conjunto.<sup>9,42</sup> Este tratamento é clínico e será composto da tríade: reeducação alimentar, atividade física regular e tratamento farmacológico.

Embora ainda não esteja completamente definida qual a origem desta associação, pode-se observar que a terapia de reposição hormonal (TRT) em homens com hipogonadismo pode reverter ou retardar a progressão destas comorbidades.<sup>43,44</sup> Os relatos que mostram que dietas hipercalóricas tanto em gordura como em frutose causam redução nos níveis de testosterona reforçam a associação dos níveis séricos de testosterona com obesidade.<sup>45-47</sup>

Por outro lado, a redução de peso melhora os níveis de testosterona total e livre em homens obesos; no entanto, a terapia de reposição hormonal não diminui o risco de doença cardiovascular, apesar da redução do peso.<sup>48</sup> Em homens portadores de síndrome metabólica e obesidade, a redução de andrógenos está associada ao aumento da pressão arterial.<sup>49</sup>

Estudos mostraram que o tratamento com testosterona em homens hipogonádicos melhora significativamente a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada em hipogonádicos com diabetes tipo 2, além de melhorar a sensibilidade à insulina e a circunferência abdominal. O tratamento com testosterona nesses pacientes resulta também na inibição da produção de citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6.<sup>50,51</sup>

Benefício semelhante foi identificado no tratamento com testosterona de longa duração nos parâmetros da síndrome metabólica, com importante redução da circunferência abdominal, pressão arterial, concentrações de colesterol total, LDL e triglicérides e elevação dos níveis de HDL, mesmo sem mudanças no padrão alimentar.<sup>52</sup> Kalinchenko et al., utilizando a mesma preparação de testosterona, confirmaram os achados anteriores, porém os níveis plasmáticos de glicose e lipídeos não melhoraram significativamente.<sup>53</sup>

Uma recente meta-análise concluiu que o diabetes tipo 2 deve ser considerado fator de risco independente associado ao hipogonadismo masculino e sugere que a reposição com testosterona melhora o controle glicêmico, bem como a massa gorda em pacientes hipogonádicos com diabetes tipo 2.<sup>10</sup>

A associação de testosterona com anastrozol (inibidor da aromatase) determinou uma elevação significativa da relação testosterona/estradiol que levou a uma redução importante nos níveis de triglicérides nesses pacientes quando comparada com placebo. Portanto, essa associação pode ser particularmente útil naqueles pacientes com hipertrigliceridemia. No entanto, a segurança do uso dessa associação ainda não foi estabelecida.<sup>54</sup>

Em última análise, os efeitos da testosterona no metabolismo dos carboidratos e lipídios ainda são controversos, mas o tratamento com testosterona em homens hipogonádicos com diabetes tipo 2 e síndrome metabólica pode trazer benefícios para o seu estado metabólico.<sup>55</sup>

A manutenção dos níveis de testosterona dentro da média da normalidade determina melhora dos marcadores de síndrome metabólica, como circunferência abdominal e elevação dos níveis de HDL, sem determinar policitemia ou alterações nos parâmetros prostáticos. Essa melhora não é tão significativa quando os níveis de testosterona são mantidos no limite inferior da normalidade.<sup>56,57</sup> Tanto a testosterona transdérmica quanto a injetável de longa duração são eficazes na melhora dos parâmetros da síndrome metabólica e, quando os níveis de testosterona são mantidos nos níveis médios da normalidade, a melhora é mais proeminente.<sup>57</sup>

Embora a terapia de reposição com testosterona injetável de curta duração não seja eficaz em manter níveis séricos fisiológicos de testosterona, ela reduz a resistência à insulina, melhora os parâmetros analisados na síndrome metabólica, como o controle glicêmico, a adiposidade visceral e o colesterol total, em pacientes com diabetes tipo 2.<sup>50</sup>

## Considerações finais

1. Recomenda-se utilizar o critério da NCEP/ATP III para definir síndrome metabólica em pacientes hipogonádicos (**Nível de Evidência 2**).
2. Em análises multivariadas onde se ajustou idade, raça e obesidade, os homens que tiveram testosterona baixa apresentaram quatro vezes mais risco de ter diabetes tipo 2 (**Nível de Evidência 3**).
3. Todo paciente masculino adulto diabético e/ou obeso com sinais e sintomas de hipogonadismo deve realizar a dosagem de testosterona (**Nível de Evidência 1**).
4. O DAEM está associado a alterações da composição corporal, especialmente aumento da gordura visceral, observando-se uma correlação inversa entre o índice de massa corporal (IMC) e os níveis séricos de testosterona total e livre (**Nível de Evidência 3**).
5. A síndrome metabólica determina diminuição dos níveis de testosterona circulante e o inverso também é verdadeiro (**Nível de Evidência 1**).
6. O hipogonadismo pode levar ao desenvolvimento de síndrome metabólica e diabetes por vários mecanismos, como: mudanças na composição corporal, polimorfismos no receptor androgênico, transporte de glicose e diminuição dos efeitos oxidantes (**Nível de Evidência 5**).
7. A terapia de reposição com testosterona injetável de curta duração reduz a resistência à insulina, melhora o controle glicêmico, reduz a adiposidade visceral e reduz o colesterol total, em pacientes hipogonádicos com diabetes tipo 2 (**Nível de Evidência 2**).
8. Tanto a testosterona transdérmica quanto a injetável de longa duração são eficazes na melhora dos parâmetros da síndrome metabólica (**Nível de Evidência 2**).

## Referências

1. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD et al. Age trends in level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589-98.
2. Kupelian V, Page St, Araujo AB et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the MetS in non-obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:843-850.
3. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2003;149:601-608.
4. Rhoden EL, Ribeiro EP, Teloken C et al. Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men. *BJU int* 2005;96:867-870.
5. Nardoza A, Szelbrackowski SS, Nardi A et al. Age-related testosterone decline in a Brazilian cohort of healthy military men. *International Braz J Urol* 2011;37(5):590-596.
6. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;9:4335-4343.
7. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol* 2005;63:239-250.
8. Tan RS, Pu SJ. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Int J Androl* 2002;25:195-201.
9. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in men with androgen

- deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536.
10. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl*. 2010 [Epub ahead of print] PMID: 20969599.
  11. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I et al. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1853. This study defines the prevalence of MetS and its impact worldwide.
  12. Corona G, Mannucci E, Petro L et al. A comparison of NCEP/ATP III and IDF metabolic syndrome definitions with relation to metabolic syndrome-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007;4:789.
  13. Oh J, Barrett-Connor E, Wedic NM, Wingard DL. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2002;25:55–60.
  14. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000;23:490–494.
  15. Selvin E, Feinleib M, Zhang L et al. Androgens and diabetes in men. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 30:234–238, 2007.
  16. Basaria S, Muller DC, Carducci MA et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006;106:581–588.
  17. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:448–456.
  18. Kupelian V, Page ST, Araujo AB et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:843–850.
  19. Svartberg J, von Muhlen D, Sundsfjord J et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso study. *European Journal of Epidemiology* 2004;19:657–663.
  20. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004;27:1036–1041.
  21. Dandona P, Rosemberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 2010;64:682–696.
  22. Kaufmann JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;25:833–876.
  23. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2839–2853.
  24. Neilsen TL, Hagen C, Wraae K et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue assessed by magnetic resonance imaging in relation to circulating androgens, sex hormone binding globulin, and luteinizing hormone in young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2696–705.
  25. Svartberg J, von Muhlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso study. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:657–63.
  26. Blouin K, Despres JP, Couillard C et al. Contribution of age and declining androgen levels to features of the metabolic syndrome in men. *Metabolism* 2005 Aug;54(8):1034–40.
  27. Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes*

Care 2006;29:1591–1598.

28. Abuldmaged M, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II type 2 diabetes and insulin resistance. *Journal of Andrology* 2009;30(1).
29. Lacko L, Wittke B, Geck P. Interaction of steroids with the transport system of glucose in human erythrocytes. *J Cell Physiol* 1975;86:673–680.
30. Whitaker EM, Shaw MA, Hervey GR. Plasma oestradiol-17 beta and testosterone concentrations as possible causes of the infertility of congenitally obese Zucker rats. *J Endocrinol.* 1983;99:485–90.
31. Hill JW, Elias CF, Williams KW et al. Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. *Cell Metab.* 2010;11:286–97.
32. Perez-Torres I, Roque P, El Hafidi M et al. Association of renal damage and oxidative stress in a rat model of metabolic syndrome. Influence of gender. *Free Rad Biol Med.* 2009;43:761–71.
33. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrin Metab.* 1993;76:1140–6.
34. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrin Metab.* 1994;79:997–1000.
35. Isidori AM, Caprio M, Strollo F et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrin Metab.* 1999;84:3673–80
36. Kokkoris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine diseases. *Endrocri- nol Metab Clin North Am* 2003;32:895–914.
37. Maggio M, Basaria S, Ble A et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:345–347.
38. Nettleship JE, Pugh PJ, Channer KS et al. Inverse relationship between serum levels of interleukin-1beta and testosterone in men with stable coronary artery disease. *Hormone and Metabolic Research. Hormon- und Stoffwechselforschung* 2007;39:366–371.
39. Morimoto S, Mendoza-Rodriguez CA, Hiriart M et al. Protective effect of testosterone on early apoptotic damage induced by streptozotocin in rat pancreas. *J Endocrinol* 2005;187:217–224.
40. Edwards A, Hammond HA, Jin L et al. Genetic variation in five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. *Genomics* 1992;12:241–253.
41. Gustafson DR, Wen MJ, Koppanati BM. Androgen receptor gene repeats and indices of obesity in older adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:75–81.
42. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009 Oct20;120(16):1640-5.
43. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl* 2009;30:726-733.
44. Caminiti G, Volterrani M, Lellano F et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:919-927.
45. Olivares A, Mendez JP, Zambrano E et al. Reproductive axis function and gonadotropin

- microheterogeneity in a male rat model of diet-induced obesity. *Gen Com Endocrinol*. 2010;166:356–64.
46. Cattaneo L, De Gennaro Colonna V, Zoli M et al. Characterization of the hypothalamo-pituitary-IGF-1 axis in rats made obese by overfeeding. *J Endocrinol*. 1996;148:347–53.
  47. Cano P, Jimenez-Ortega V, Larrad A et al. Effect of a high-fat diet on 24-h pattern of circulating levels of prolactin, luteinizing hormone and glucose, and pineal melatonin content, in rats. *Endocrine*. 2008;33:118–25.
  48. Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Molec Cell Endocrinol*. 2010;316:180–6.
  49. Yanes LL, Iliescu R, Sartori-Valinotti JC et al. Testosterone-dependent hypertension and upregulation of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol*. 2009;296:F771–9.
  50. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006;154:899–906.
  51. Corrales JJ, Almeida M, Burgo R et al. Androgen-replacement therapy depresses the ex vivo production of inflammatory cytokines by circulating antigen-presenting cells in aging type-2 diabetic men with partial androgen deficiency. *J Endocrinol* 2006;189:595–604.
  52. Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl* 2007;53:353-7. PMID: 18357966.
  53. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:602-12. PMID: 20718771.
  54. Herzog AG, Farina EL, Drislane FW, Schomer DL, Smithson SD, Fowler KM et al. A comparison of anastrozole and testosterone versus placebo and testosterone for treatment of sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Epilepsy Behav* 2010;17:264-71. PMID: 20096638.
  55. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2009;12:5-12. PMID: 18763169.
  56. Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A. Effects of testosterone gel followed by parenteral testosterone undecanoate on sexual dysfunction and on features of the metabolic syndrome. *Andrologia* 2008;40:44-8. PMID:18211301.
  57. Saad F, Gooren LJ, Haider A, Yassin A. A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate. *J Androl* 2008;29:102-5. PMID:17916569.

# Capítulo 6

## Risco cardiovascular e mortalidade: papel da testosterona



### Introdução

O tecido vascular (incluindo as células do músculo liso vascular e o endotélio), contém receptores de andrógenos o que demonstra que é provável que a testosterona atue no sistema cardiovascular.<sup>1</sup>

Nos últimos decênios, diversas publicações mencionam que o déficit de testosterona poderia condicionar uma menor expectativa de vida nos homens, devido a um aumento na incidência das doenças e da mortalidade cardiovascular – DMCV.<sup>2-5</sup>

Não podemos descartar a possibilidade de que níveis baixos de testosterona não sejam o fator causal, mas que representem apenas um indicador de uma doença não identificada preexistente e/ou associada a outras comorbidades. No entanto, manter níveis normais de testosterona em homens com mais de 60 anos ajuda a alcançar vários parâmetros que reduziriam o risco de doenças cardiovasculares, tais como o aumento da massa magra, as diminuições da gordura visceral, diminuição do colesterol total e melhor controle dos níveis de glicemia.<sup>6</sup>

O crescente interesse na reposição de testosterona em homens com hipogonadismo tornou mais evidente a necessidade de avaliar seus efeitos no sistema cardiovascular.<sup>7</sup>

### **A deficiência de testosterona tem alguma incidência na porcentagem de risco cardiovascular e morte?**

A relação entre a testosterona (T) e o aumento da mortalidade tem sido um conceito baseado em diversas evidências, desde a maior mortalidade cardiovascular nos homens do que em mulheres nos estudos de coorte<sup>8</sup>, no desenvolvimento de fatores de risco cardiovascu-

lar nos homens com menores níveis de T ou naqueles submetidos à castração médica ou cirúrgica e nas mudanças metabólicas com a reposição de T.

No entanto, a relação é variável tanto na sua existência como na força e intensidade da associação.

### Deficiência de testosterona e mortalidade geral

Destacam-se dois estudos de grupo particularmente relevantes pelo tempo de seguimento e o tamanho das populações, como o *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) e o estudo Rancho San Bernardo.

O primeiro acompanhou 1.686 homens durante 15 anos e encontrou uma relação entre di-hidrotestosterona e globulina transportadora de hormônios sexuais e mortalidade por cardiopatia isquêmica e o nível de testosterona livre foi associado à mortalidade respiratória. Nas análises multivariadas encontraram que níveis altos de testosterona livre e baixos de di-hidrotestosterona se relacionaram com mortalidade por cardiopatia isquêmica, ainda que essas diferenças não tenham sido consistentes. O nível de testosterona total não teve relação com maior mortalidade.<sup>9</sup>

No estudo de Rancho, San Bernardo, que acompanhou 794 homens por até 20 anos (média 11,8), encontrou-se que aqueles homens com níveis nos quartis mais baixos de T total e biodisponível tiveram uma maior probabilidade de morrer: HR 1,40 (1,14-1,71), do que aqueles com cifras nos quartis mais altos, independentemente de outros fatores, como idade, obesidade, estilo de vida, síndrome metabólica, diabetes e presença de doença cardiovascular.<sup>10</sup>

O estudo EPIC-Norfolk reportou os resultados de 11.606 homens entre 40 e 79 anos, acompanhados entre 6 e 10 anos, e encontrou uma relação inversamente proporcional entre os níveis de T e mortalidade geral.<sup>11</sup>

### Deficiência de andrógenos e mortalidade cardiovascular

Diversos estudos observacionais demonstraram associação entre níveis baixos de T e fatores de risco cardiovascular, como obesidade abdominal<sup>12,13</sup>, síndrome metabólica<sup>14,15</sup>, diabetes *mellitus* (DM) tipo 2<sup>16,17</sup>, aumento de biomarcadores inflamatórios<sup>18,19</sup> e dislipidemia<sup>20,21</sup> que potencialmente poderiam estar associados com maior risco de mortalidade prematura.

Por outra parte, outros estudos do mesmo tipo descreveram o maior risco de ter aterosclerose aórtica<sup>22,23</sup> e doença coronária<sup>24</sup> e maior mortalidade por eventos vasculares cerebrais<sup>25</sup> em pacientes com níveis baixos de T, independentemente de outros fatores de risco como níveis de colesterol ou lipoproteínas, DM, tabagismo ou ingestão de álcool.

Portanto, a deficiência de T parece exercer um duplo mecanismo para aumentar o risco cardiovascular:

- a. um efeito direto na saúde vascular
- b. um efeito indireto através do desenvolvimento da síndrome metabólica e outros fatores de risco cardiovascular.

Existem diversas revisões sistemáticas e meta-análises sobre a associação entre deficiência de T e mortalidade geral e cardiovascular.

Araujo compilou os resultados de 12 estudos observacionais sobre a associação entre níveis de T e mortalidade global e cardiovascular que incluíram 11.614 indivíduos e

11.831 respectivamente. O acompanhamento durou em média 9,7 anos. Encontrou-se que a redução de T se associava com um aumento de 35 e 25% de risco de mortalidade global e cardiovascular, respectivamente. No entanto, a heterogeneidade dos estudos e a mínima significância estatística em mortalidade cardiovascular limitam estas conclusões.<sup>26</sup>

Meta-análise relatada por Corona incluiu 70 estudos, tanto transversais como longitudinais e de intervenção. Nos transversais encontrou-se que aqueles pacientes com quaisquer doenças cardiovasculares tinham consistentemente menores níveis de T total em comparação com os indivíduos saudáveis. Esta associação permaneceu quando foi feita uma análise de regressão logística ajustada para IMC, diabetes e hipertensão. Não houve relação com os níveis de globulina transportadora de hormônios sexuais e de DHEA. De maneira relevante encontrou-se também uma relação entre níveis mais altos de estradiol e risco cardiovascular. Nos estudos longitudinais, os níveis basais menores de T total se associaram com maior mortalidade global e cardiovascular.<sup>2</sup>

No entanto, outra meta-análise, relatada por Ruige, que incluiu 19 estudos prospectivos de grupos ou de casos e controles agrupados, não demonstrou um aumento de risco cardiovascular em pacientes com T baixa nos homens com menos de 70 anos e encontrou um pequeno papel protetor em homens maiores de 70 anos (RR 0,84) com cifras mais elevadas de T, que em menores de 70 anos (RR 1,01).<sup>27</sup>

## Deprivação androgênica e risco cardiovascular

É importante entender que a deprivação androgênica grave que ocorre no paciente com câncer de próstata sob bloqueio hormonal não é igual à deficiência parcial de andrógenos que ocorre em relação à idade nos pacientes hipogonádicos, pelo que esse assunto deve ser tratado de forma independente.

Os resultados dos estudos que investigaram a relação entre bloqueio hormonal androgênico e mortalidade ou risco cardiovascular tem sido controversos.

Em estudo populacional de 73.196 pacientes da base de dados do SEER-Medicare, encontrou-se que o uso de análogos GnRH aumentou a incidência de doença coronária (RR 1,16), de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) (RR 1,11) e de morte súbita ou arritmia ventricular grave (RR 1,16), este risco foi observado inclusive em pacientes com tratamentos de apenas 1 a 4 meses de duração.<sup>28</sup>

Em um segundo relato de 37.443 pacientes da mesma fonte populacional, entre os quais 14.597 (39%) receberam tratamento hormonal, foi encontrado num acompanhamento de 5 anos um risco relativo ajustado de 1,19 para desenvolvimento de doença coronária, de 1,28 para IAM e de 1,35 para morte súbita cardíaca. É de grande importância que o bloqueio androgênico total e a orquiectomia tenham se associado com um aumento de desenvolvimento de doença coronária (RR 1,27 e 1,40, respectivamente), no entanto este aumento não ocorreu quando usou-se somente antiandrógenos.<sup>29</sup>

Saigal analisou um grupo de 22.816 indivíduos e encontrou que naqueles pacientes que receberam bloqueio hormonal pelo menos durante 1 ano, aumentou-se em 20% o risco de haver morbidade cardiovascular grave.<sup>30</sup>

Os dados originados da base do estudo CaPSURE demonstraram que entre 3.262 pacientes tratados com prostatectomia radical e 1.630 com radioterapia externa, braquiterapia ou crioterapia por câncer de próstata localizado, mais bloqueio hormonal androgênico, houve um aumento do risco de mortalidade cardiovascular somente naqueles tratados

com prostatectomia radical mais bloqueio hormonal androgênico (RR 2,6).<sup>31</sup>

Em uma análise de três estudos prospectivos e aleatórios relatada por D'Amico demonstrou-se que o uso da terapia de supressão hormonal (TSH) em pessoas acima de 65 anos durante seis meses associou-se ao desenvolvimento de IAM letal mais precocemente do que naqueles que não receberam TSH.<sup>32</sup>

Em contraste com o anterior, o relato de Punnen, que incluiu 7.248 pacientes do registro CaPSURE e analisou como desfechos a mortalidade câncer-específica, a mortalidade cardiovascular e a mortalidade global, não demonstrou nenhuma relação de bloqueio hormonal com aumento de risco cardiovascular.<sup>33</sup>

### **A Terapia de Reposição da Testosterona (TRT) modifica o risco cardiovascular e/ou mortalidade em homens com ou sem doença cardiovascular preexistente?**

Como já foi mencionado, o hipogonadismo está associado claramente com obesidade central, dislipidemia, síndrome metabólica, hipertensão arterial e diabetes em homens adultos e em idosos.<sup>34-38</sup> Também o déficit de testosterona aumenta o risco de eventos cardiovasculares mais graves (infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral), assim como a mortalidade global e cardiovascular.<sup>9,39,40</sup>

Os estudos têm demonstrado que a reposição hormonal em adultos e idosos com níveis baixos de testosterona total e/ou livre podem atuar positivamente nos seguintes aspectos:

- Inflamação: reduz os níveis de proteína C-reativa e citocinas inflamatórias, como TNF-alfa e IL-beta, com conhecido papel na formação da placa de ateroma.<sup>41-43</sup>
- Lipídeos: mantém níveis estáveis ou ligeiramente mais baixos de colesterol total e LDL, além de não interferir ou aumentar ligeiramente os níveis de HDL.<sup>44-49</sup>
- Sensibilidade à insulina: melhora a sensibilidade à insulina e reduz os níveis plasmáticos.<sup>42,44,46,49</sup>
- Composição corporal: reduz a circunferência abdominal e o índice de massa corporal (IMC), aumenta a massa corporal magra e a força muscular.<sup>50-52</sup>
- Função cardiopulmonar: melhora o pico máximo de consumo de oxigênio, a classe funcional e a aptidão física durante o teste de caminhada de 6 minutos.<sup>51-53</sup>
- Sensibilidade barorreflexa: melhora significativamente a sensibilidade dos barorreceptores em homens de idade avançada com insuficiência cardíaca.<sup>53</sup>
- Rigidez arterial: a rigidez arterial ocorre naturalmente com o envelhecimento e é um fator de risco cardiovascular conhecido. Em um estudo foi demonstrada melhora da rigidez arterial com a suplementação com desidroepiandrosterona (DHEA).<sup>54</sup>
- Doença arterial coronária: melhora o limiar da angina de peito e potencialmente o risco de IAM<sup>55</sup> e mortalidade associada em pacientes com coronariopatias.

Estas mudanças podem também contribuir para a melhora da qualidade de vida, que também foi observada.<sup>56</sup>

A terapia de reposição com testosterona demonstrou ser benéfica e segura em geral<sup>57,58</sup>, mesmo em pacientes cardíacos (com insuficiência cardíaca e doença coronária) com aumento do tempo de esforço e para obter uma depressão do segmento ST.<sup>5,59</sup> No entanto, num pequeno estudo randomizado controlado com placebo em idosos com limitação de mobilidade, foi encontrado um aumento de eventos cardiovasculares no grupo de tratamento ativo.<sup>51</sup>

## Existem precauções a tomar antes e durante a TRT?

Apesar dos claros benefícios, a reposição hormonal com testosterona sempre deve ser cuidadosa e o paciente ser monitorado desde o aspecto cardiovascular, especialmente os idosos com múltiplas comorbidades e com limitada capacidade física nos quais os eventos cardiovasculares são mais frequentes.<sup>50,51</sup>

São necessários mais estudos aleatórios com um número significativo de homens com deficiência de testosterona, e um acompanhamento a longo prazo desta população com o intuito de esclarecer ainda mais os efeitos da TRT sobre o sistema cardiovascular.

## Considerações finais

1. A deficiência hormonal androgênica constitui um fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular em geral, especialmente em pacientes idosos e com morbidade associada (**Nível de Evidência 1**).
2. A terapia de reposição hormonal com testosterona melhora os parâmetros de inflamação, o perfil metabólico de risco, e diminui potencialmente o risco cardiovascular, sendo segura tanto em pacientes sem cardiopatia prévia como com cardiopatia tratada (**Nível de Evidência 1**).
3. Todo paciente deve passar por controle clínico periódico, especialmente aqueles com múltiplas comorbidades e com limitada capacidade funcional (**Nível de Evidência 2**).

## Referências

1. Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 2010;64(6):682-696.
2. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 Apr;25(2):337-53.
3. Jones TH. Testosterone deficiency: A risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:496-503.
4. Corona G, Monami M, Boddi V, Cameron-Smith M, Fisher AD, de Vita G et al. Low testosterone is associated with an increased risk of MACE lethality in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:1557-64.
5. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011;165 (5):687-701.
6. Stanworth RD, Jones TH. Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice. *Clin Interv Aging* 2008;3(1):25-44.
7. Carson CC and Rosano G. Exogenous testosterone, cardiovascular events, and cardiovascular risk factors in elderly men: A review of trial data. *J Sex Med* 2012;9:54-67.
8. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP et al. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Arch Intern Med* 2007;167:2249-2254.
9. Araujo AB, Kupelian V, Page ST et al. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med* 2007;167:1252-1260.
10. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:68-75.
11. Khaw K, Dowsett M, Folkard E et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in

- Norfolk (EPIC-Norfolk) prospective population study. *Circulation* 2007;116:2694–2701.
12. Derby CA, Zilber S, Brambilla D et al. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:125–131.
  13. Mohr BA, Bhasin S, Link CL et al. The effect of changes in adiposity of testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur J Endocrinol* 2006;155:443–452.
  14. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011;40(189):207–23.
  15. Kupelian V, Hayes FJ, Link CL et al. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3403–3410.
  16. Ding EL, Song Y, Malik VS et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:1288–1299.
  17. Lakshman KM, Bhasin S, Araujo AB. Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:503–509.
  18. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:639–646.
  19. Kupelian V, Chiu GR, Araujo AB et al. Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:527–533.
  20. Haring R, Baumeister SE, Völzke H et al. Prospective association of low total testosterone concentrations with an adverse lipid profile and increased incident dyslipidemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:86–96.
  21. Page ST, Mohr BA, Link CL et al. Higher testosterone levels are associated with increased high-density lipoprotein cholesterol in men with cardiovascular disease: results from the Massachusetts Male Aging Study. *Asian J Androl* 2008;10:193–200.
  22. Hak A, Witteman J, de Jong F et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3632–3639.
  23. Jones RD, Malkin CJ, Channer KS et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: further supportive data. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1403–1404.
  24. Phillips GB, Jing TY, Resnick LM et al. Sex hormones and hemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension. *J Hypertens* 1993;11:699–702.
  25. Jeppesen LL, Jorgensen HS, Nakayama H et al. Decreased serum testosterone in men with acute ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:749–754.
  26. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA et al. Endogenous testosterone and mortality in men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3007–3019.
  27. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D et al. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a metanalysis. *Heart* 2011;97:870–875.
  28. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448–4456.
  29. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:39–46.
  30. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS and the Urologic Diseases in America Project. *Cancer* 2007;110:1493–1500.
  31. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1516–1524.

32. D'Amico AV, Denham JW, Crook J et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007;25:2420-2425.
33. Punnen S, Cooperberg MR, Sadetsky N et al. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk. *J Clin Oncol* 2011;29:3510-3516.
34. raish AM, Guay A, Feely R, Saad F. The dark side of testosterone deficiency. I: Metabolic Syndrome and erectile dysfunction. *J Androl* 2009;30:10-22.
35. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency. II: Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009;30:23-32.
36. Traish AM, Guay A, Feely R, Saad F. The dark side of testosterone deficiency. III: Vascular disease. *J Androl* 2009;30:477-94.
37. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(3):226-34.
38. Kapoor D, Jones TH. Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for investigation? *Drugs Aging* 2008;25:357-69.
39. Chock B, Lin TC, Li CS, Swislocki A. Plasma testosterone is associated with Framingham risk score. *Aging Male* 2012 Sep;15(3):134-9.
40. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol* 2011 Oct 11;58(16):1674-81.
41. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3313-8.
42. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 Nov;73(5):602-12.
43. Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, Saad F. Improvement of the metabolic syndrome and of non-alcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal elderly men with parenteral testosterone undecanoate. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118(3):167-71.
44. Bhasin S. Effects of testosterone administration on fat distribution, insulin sensitivity, and atherosclerosis progression. *Clin Infect Dis* 2003;37(Suppl 2):S142-S149.
45. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:101-115.
46. Bhasin S, Herbst K. Testosterone and atherosclerosis progression in men. *Diabetes Care* 2003;26:1929-1931.
47. Singh AB, Hsia S, Alaupovic P et al. The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:136-143.
48. Srinivasan M, Irving BA, Frye RL et al. Effects on lipoprotein particles of long-term dehydroepiandrosterone in elderly men and women and testosterone in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1617-25.
49. Jones TH, Arver S, Behre HM et al; TIMES2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011 Apr;34(4):828-37.
50. Bhasin S, Storer TW, Berman N et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:407.
51. Basaria S, Coviello AD, Travison TG et al. Adverse events associated with testosterone

- administration. *N Engl J Med* 2010;363(2):109-22.
52. Permpongkosol S, Tantirangsee N, Ratana-olarn K. Treatment of 161 men with symptomatic late onset hypogonadism with long-acting parenteral testosterone undecanoate: effects on body composition, lipids, and psychosexual complaints. *J Sex Med* 2010;7(11):3765-74.
  53. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009 Sep 1;54(10):919-27.
  54. Weiss EP, Villareal DT, Ehsani AA et al. Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults improves indices of arterial stiffness. *Aging Cell* 2012 Jun 19. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00852.x
  55. Mathur A, Malkin C, Saeed B et al. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *Eur J Endocrinol* 2009 Sep;161(3):443-9.
  56. Ho CC, Tong SF, Low WY, Ng CJ, Khoo EM, Lee VK et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of long-acting testosterone treatment as assessed by the Aging Male Symptoms scale. *BJU Int* 2012 Jul;110(2):260-5.
  57. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82(1):29-39.
  58. Zitzmann M, Mattern A, Hanisch J et al. IPASS: A study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. *J Sex Med* 2012 Jul 19. [Epub ahead of print]
  59. Toma M, Mc Alister F, Coglianese E et al. Testosterone supplementation in heart failure a meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012;5:315-321.

# Capítulo 7

## Administração dos potenciais efeitos adversos associados à terapia de reposição com Testosterona



### Introdução

Na recente evolução das formas farmacêuticas utilizadas para a Terapia de Reposição com Testosterona (TRT), com sua tendência crescente ao eugonadismo, estão se modificando vários dos efeitos adversos surgidos previamente com este tratamento; no entanto, alguns deles mantêm sua vigência e transcendência na prática clínica atual. Classicamente pode-se listar os seguintes efeitos adversos:

- 1) Efeitos adversos relacionados com a reposição de testosterona (TRT):
  - a) Ginecomastia;
  - b) Infertilidade;
  - c) Policitemia;
  - d) Apneia obstrutiva do sono (AOS);
  - e) Patologia prostática;
  - f) Pele e anexos.
  
- 2) Efeitos adversos relacionados com a forma farmacêutica de testosterona empregada.

### 1) Efeitos adversos relacionados com a reposição com testosterona (TRT)

#### a) Ginecomastia

A TRT pode causar dor ou desconforto nos mamilos. É rara a apresentação franca de ginecomastia, que pode resultar da aromatização da testosterona a estradiol e por mudanças da SHGB.<sup>1,2</sup>

Frequentemente com a diminuição da dose da testosterona controla-se esta situação.<sup>2</sup> A terapia cirúrgica pode ser considerada em alguns pacientes.<sup>1</sup> O câncer de mama em homens é uma situação rara e representa menos de 1% dos cânceres masculinos<sup>3</sup> e a incidência é maior nos homens com síndrome de Klinefelter.<sup>4</sup> Os andrógenos podem promover o desenvolvimento do câncer de mama nos homens com tratamentos por mais de dez anos; porém, os dados sobre esse assunto são escassos<sup>5</sup>, a evidência não é forte e a possível associação baseia-se em um pequeno número de pacientes.<sup>4</sup>

Em um estudo, aplicou-se undecilato de testosterona por mais de um ano (54-150 semanas) a 100 pacientes entre 161 homens hipogonádicos e observou-se entre outros efeitos: aumento de volume ou dor mamária em 5,71%.<sup>6</sup>

### Recomendações e tratamento

- a) Todo paciente hipogonádico deve ser interrogado sobre a região mamilar e examiná-la previamente à indicação da TRT.
- b) Deve-se incluir no exame de monitoramento periódico da TRT o questionário e o exame da região mamilar.
- c) O tratamento inclui a diminuição das doses de testosterona e em alguns pacientes a exérese cirúrgica.

### b) Infertilidade – Esterilidade

A administração exógena de andrógenos inibe a produção de gonadotrofinas, que por sua vez inibem secundariamente a espermatogênese; razão pela qual tem sido usada (sozinha ou com outros agentes) como contraceptivo em homens.<sup>1,7</sup>

A aplicação semanal de enantato de testosterona pode levar à azoospermia em aproximadamente dez semanas após início da terapia; no entanto, apenas de 50 a 70% dos homens caucasianos atingem a azoospermia com esse tratamento.<sup>7-10</sup>

A restauração da espermatogênese pode suceder, na maioria dos casos, entre os 6 e 18 meses após a suspensão do tratamento.<sup>10,11</sup>

Com a TRT relata-se uma diminuição do tamanho e da consistência dos testículos.<sup>7,11,12</sup>

### Recomendações e tratamento

- a) Em todo paciente hipogonádico, antes da indicação da TRT deve-se avaliar a situação de fertilidade consumada, as possíveis aspirações a respeito e o exame genital completo.
- b) Mesmo assim, deve-se advertir ao paciente quais os possíveis efeitos da TRT na espermatogênese e no volume testicular.
- c) O tratamento inclui a prevenção e o controle.

### c) Policitemia

A testosterona estimula a produção de eritrócitos na medula óssea com aumento do hematócrito e o consequente aumento da hiperviscosidade do sangue com seus respectivos efeitos secundários.<sup>13</sup>

Os andrógenos estimulam a produção de eritropoietina nos rins, aumentando os níveis de hemoglobina.<sup>14,15</sup>

O aumento da hemoglobina e do hematócrito depende da suscetibilidade individual e é imprevisível; está vinculado às doses e às formas farmacêuticas. No entanto, na maioria dos estudos a média do aumento do hematócrito foi de 2,5 a 5% do valor basal. De 6 a 25% dos sujeitos analisados elevaram o hematócrito acima dos valores normais.<sup>16</sup>

## Recomendações e tratamento

- a) Previamente à instituição da TRT, deve-se avaliar o estado hematológico e investigar as comorbidades hipoxêmicas.
- b) Durante o monitoramento da TRT, deve-se incluir o controle hematológico rígido conforme o critério médico e com uma periodicidade que depende do estado pré-TRT.
- c) A administração inclui o controle e diante dos valores de um hematócrito de 54% deve-se suspender o tratamento e realizar uma avaliação com a possível inclusão de um especialista em hematologia.

## d) Apneia obstrutiva do sono

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é um dos temas mais controversos entre os efeitos colaterais e as contraindicações relativas da TRT. É um tópico no qual encontram-se posições com aspectos praticamente antagônicos.

A associação entre os níveis de testosterona endógena, o sono e os distúrbios do sono está em discussão, tanto nos estudos clínicos como na investigação básica com animais.<sup>17</sup>

Está bem documentado que o sono modula o sistema endócrino.<sup>17</sup> A testosterona pode inibir a respiração por diferentes mecanismos.<sup>18</sup> Diversas evidências indicam que a AOS e suas comorbidades contribuem para diminuir as concentrações de testosterona.<sup>17</sup> O tratamento da AOS com CPAP e suas comorbidades reverte seu efeito negativo sobre a testosterona e a função erétil.<sup>17,19</sup>

Por outro lado, a TRT com altas doses de testosterona parenteral foi relacionada com o desenvolvimento ou a exacerbação da apneia do sono, devido a uma alteração no controle central da respiração, mais que a uma alteração anatômica na via aérea.<sup>20,21,11</sup>

Em um estudo controlado com placebo de três anos de duração não se encontrou diferença significativa na presença de apneia do sono ou ronco.<sup>22,16</sup>

## Recomendações e administração

- a) Em todos os casos de avaliação por hipogonadismo e sobretudo diante da presença das comorbidades da AOS (obesidade, sobrepeso, tabagismo, diabetes, DPOC, etc.) deve-se investigar o estado do sono. Muitas vezes os pacientes não conhecem a real situação de seus fenômenos apneicos e se deve/pode recorrer aos companheiros de leito.
- b) Não se deve instituir a TRT diante da dúvida do diagnóstico de AOS e sua eventual gravidade.
- c) A associação de hipogonadismo e AOS requer uma abordagem multidisciplinar que concluirá na prioridade e ordenamento dos tratamentos.

### e) Patologia prostática

#### e.1) Câncer de próstata

Mesmo que não haja evidência de que a TRT aumente o risco de câncer de próstata nos pacientes hipogonádicos<sup>23</sup>, a maioria dos estudos não tem acompanhamento em longo prazo. Nem existe evidência de que a TRT converta um câncer de próstata subclínico em um câncer clinicamente evidente.<sup>24</sup>

A incidência do câncer prostático nos pacientes com TRT em longo prazo é equivalente à esperada na população geral.<sup>25</sup> Meta-análise demonstrou um maior risco, embora não estatisticamente significativo, de câncer de próstata em pacientes de idade média e avançada em TRT<sup>26</sup> (pelo que se recomenda um monitoramento com PSA e toque retal antes e durante a TRT).<sup>4</sup>

A TRT com monitoramento periódico da próstata pode ser mais segura para os indivíduos do que qualquer outra alternativa sem vigilância.<sup>16</sup>

#### e.2) HPB

Na patologia prostática benigna (HPB) com LUTS não foi demonstrado um aumento sintomatológico com a TRT.<sup>11</sup>

Também não existem dados de que a TRT aumente os sintomas obstrutivos e/ou a incidência de retenção urinária aguda.<sup>7</sup>

Em estudo randomizado com placebo, um aumento maior que 4 pontos no Interrogatório de Sintomas Prostáticos (IPSS) foi mais frequente no grupo de pacientes com TRT do que no grupo placebo, sem ser estatisticamente significativo.<sup>26</sup>

### Recomendações

- a) Em todos os pacientes hipogonádicos, previamente à TRT deve-se avaliar adequada e completamente o estado prostático. O exame glandular por exame de toque retal e a dosagem do antígeno prostático específico (PSA) são fundamentais.
- b) O monitoramento do TRT deve incluir o controle prostático.

### f) Pele e anexos

A TRT pode produzir e/ou aumentar a acne (8,57%), a pele seborreica, o prurido (10%), o aumento dos pelos, sudorese profusa e aceleração da alopecia androgênica.<sup>6,7</sup>

### Recomendação e administração

Estes efeitos dermatológicos têm a importância que cada paciente possa dar. Por outro lado, e na sua administração, pode-se requerer a consulta dermatológica e/ou a suspensão da TRT.

## 2) Efeitos colaterais relacionados com a forma farmacêutica empregada

### a) Preparações orais

As aplicações orais simples de testosterona estão praticamente em desuso, já que têm sido superadas em eficácia pelas modernas de aplicação local e/ou parenteral. Aquelas

formulações de testosterona 17-alfa alquiladas, 17- $\alpha$ -metiltestosterona e fluoximesterona estão contraindicadas pela sua potencial hepatotoxicidade.<sup>27</sup>

### b) Preparações transdérmicas

Através dos adesivos ou de gel. Em todos eles pode haver uma irritação da pele por contato como efeito secundário. No caso do gel, soma-se a possibilidade da “transferência” pelo contato com outras pessoas, o que gera uma especial advertência em relação às crianças e às mulheres grávidas e/ou no período de amamentação. A irritação da pele é pouco comum, como num estudo realizado em que se aplicou testosterona em gel 2%, e apenas 2/138 (1,4%) apresentaram reação cutânea e dermatite de contato.<sup>28</sup>

Em dois estudos realizados em 1990, com a utilização dos adesivos escrotais e gel, observou-se que os efeitos secundários por irritação cutânea foram de 22 a 25%, e em outro estudo com gel 2%, os efeitos secundários de irritação cutânea foram de 7,4%.<sup>29</sup>

### c) Implantes subcutâneos (pellets)

Os implantes subcutâneos (pellets) têm um período de ação de seis meses e basicamente incluem o risco de infecção, de extrusão e o requerimento de um profissional para sua aplicação.<sup>30</sup>

Não estão disponíveis em todos os países. Em um estudo<sup>31</sup> com a aplicação padrão dos pellets (ST), de 28 pacientes que completaram, 2/28 dos casos apresentaram dor, mal-estar, vermelhidão, inflamação e equimose, um paciente teve extrusão de 2 pellets (0,3%) e outro infecção (0,3%). Em outro estudo<sup>32</sup> comparou-se a aplicação padrão dos pellets (ST) e em posição de V (SV), que significa a possibilidade de colocar-se mais pellets; e encontrou-se que para o primeiro a taxa de extrusão foi de 7,5%, e 0,8% em SV. A infecção foi de 5% para SV e 1,2% para ST. Para o hematoma: nenhum em ST e 1,2% em SV. A dor foi causa da descontinuação no estudo em 7,5% para o padrão e 1,7% para o SV. Em uma revisão recente<sup>33</sup>, os efeitos secundários para o método de aplicação padrão foram de infecção ou extrusão em 5 a 10% dos casos.

### d) Tabletes de absorção oral mucoadesiva

Seus efeitos secundários estão relacionados ao adesivo ou chiclete, e seriam a irritação, a inflamação, a gengivite e as alterações de paladar, que foram relatados como os mais frequentes, de 5,6-16% e de 3,0-4,0%, respectivamente.<sup>34</sup>

Em outro estudo<sup>35</sup> esses efeitos secundários foram de 16,3% em 83 pacientes.

### e) Preparações parenterais (intramusculares)

As formulações de curta ação (enantato e cipionato cada 2-3 semanas; e o propionato cada 2-3 dias) são econômicas e seus principais efeitos adversos são: a dor no lugar da aplicação, seu requerimento de frequência periódica e as manifestações oscilantes no ânimo e humor concordantemente com as concentrações sanguíneas de testosterona (picos suprafsiológicos e déficits subfsiológicos).<sup>28</sup>

A formulação de longa ação (undecilato) tem as vantagens de uma periodicidade maior (cada 10/14 semanas) e o fato de não apresentar as flutuações das precedentes por acessar e manter os níveis eugonádicos. Deve ser aplicada lentamente para minimizar a

dor local. Não se observam efeitos secundários remarcáveis com esta formulação.<sup>28,36,37</sup>

### Recomendações e administração

1. Antes de indicar a TRT, o profissional atuante deve apresentar ao paciente todas as opções terapêuticas possíveis e existentes em seu meio, com suas vantagens, eventuais efeitos colaterais e sua relação custo/benefício.
2. A administração dos eventos adversos vai desde a suspensão do tratamento até a mudança da forma farmacêutica empregada.

### Considerações finais

1. Mastalgia e ginecomastia são eventos adversos raros na TRT (**Nível de Evidência 4**).
2. A TRT está contraindicada em homens com câncer de mama.<sup>4,24</sup> O câncer de mama nos homens com TRT é pouco frequente. Foi observado depois de TRT a longo prazo (mais de dez anos)<sup>5,30</sup>; entretanto, os dados são escassos e as evidências não muito fortes (**Nível de Evidência 4**).
3. Os pacientes devem ser advertidos de que a TRT pode causar diminuição da fertilidade<sup>11</sup> (**Nível de Evidência 2**).
4. A TRT pode aumentar o hematócrito, causando policitemia em até 25% dos pacientes (**Nível de Evidência 4**).
5. Não existe evidência forte que correlacione a TRT com a apneia do sono e não existe evidência de que esta terapia possa resultar no início ou no agravamento desta condição<sup>38,4</sup> (**Nível de Evidência 3**).
6. Não há evidência de que a TRT aumente o risco de câncer de próstata nos pacientes hipogonádicos (**Nível de Evidência 1**).
7. Não foi demonstrado que a TRT piore os sintomas do trato urinário inferior causados pela hiperplasia benigna da próstata ou a incidência de retenção urinária aguda (**Nível de Evidência 4**).
8. Em pacientes diagnosticados com câncer de próstata sem tratamento não é indicado o TRT (**Nível de Evidência 1**).
9. Em pacientes que receberam tratamento curativo para o câncer de próstata localizado de baixo risco com a prostatectomia radical e/ou radioterapia, sem evidência de doença ativa, deve-se avaliar os riscos e benefícios do TRT. Não há um consenso sobre o momento da determinação dos tratamentos de cura consolidadas com esta intenção em câncer de próstata localizado. Estudos com poucos pacientes e de curto prazo sugerem que, após 1 ano de tratamento poderia dar início ao TRT se o paciente estiver curado (**Nível de Evidência 4**).<sup>2,4</sup>
10. A TRT pode produzir e/ou aumentar a acne, a pele seborreica, o prurido, o aumento dos pelos, sudorese profusa e aceleração da alopecia androgênica (**Nível de Evidência 4**).

### Referências

1. Petak S et al. AACE Hypogonadism Guidelines. *Endocr Pract* 2002;8(6):439- 456.
2. Tenover JL. Testosterone replacement therapy in older adult men. *Int J Androl* 19(99);22:300-306.

3. Taber JKA, Morisy LR, Osbahr AJ 3rd et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (review). *Oncol Rep* 2010 Nov;24(5):1115-20.
4. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, De Ronde W. Guidelines on Male Hypogonadism European Association of Urology 2012. Acceso [www.uroweb.org/guidelines](http://www.uroweb.org/guidelines)
5. Medras M, Filus A, Jozkow P et al. Breast cancer and long term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Apr;96(3):263-5.
6. Permpogkosol S, Tantirangsee N. Treatment of 161 men with symptomatic late onset hypogonadism with long-acting parenteral testosterone undecanoate: Effect on body composition, lipids, and psychosexual complains. *J Sex Med* 2010;7:3765-3774.
7. B. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men - uses and abuses. *N Engl J Med* 1996;334:707-14.
8. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 1990;336:955-9.
9. Bebb RA, Anawalt BA, Christensen RB, Paulsen CA, Bremner WJ, Matsumoto AM. Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: a promising male contraceptive approach. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:757-62.
10. World Health Organization. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996;65:821.
11. Rhoden E and Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-92.
12. Wilson JD. Androgen abuse by athletes. *Endocr Rev* 1988;9:181-99.
13. Palacios A, Campfield LA, McClure RD, Steiner B, Swerdloff RS. Effect of testosterone enanthate on hematopoiesis in normal men. *Fertil Steril*. 1983;40:100-104.
14. Gardner FH, Nathan DG, Piomelli S, Cummins JF. The erythrocythaemic effects of androgens. *Br J Haematol* 1968;14:611-5.
15. Ammus SS. The role of androgens in the treatment of hematologic disorders. *Adv Intern Med* 1989;34:191-208.
16. Gruenewald DA and Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *JAGS* 51:101-115, 2003.
17. Andersen ML, Alvarenga TF, Mazaro-Costa R y cols. The association of testosterone, sleep, and sexual function in men and women. *Brain Research* 2011;1416:80-104.
18. Liu PY, Yee B, Wishart SM y cols. The short-term effects of high dose testosterone on sleep, breathing and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3605-3613.
19. Perimenis P, Karkoulias K, Konstantinopoulos A y cols. The impact of long-term conventional treatment for overlap syndrome (Obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease) on concurrent erectile dysfunction. *Respir Med* 2007;101(2):210-216.
20. Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW et al. Influence of testosterone on breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1986;61:618-23.
21. Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB et al. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol* 1985;22:713-21.
22. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1966-1972.
23. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res* 2009 Jan-Feb;21(1):9-23.

24. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):121-30.
25. Feneley MR, Carruthers M. Is testosterone treatment good for the prostate? Study of safety during long-term treatment. *J Sex Med* 2012;9:2138–2149.
26. Calof OM, Singh AB, Lee ML et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2005 Nov;60(11):1451-7.
27. Bashin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995-2017.
28. Dobs A, Mc Gettigan J, Norwood P y cols. A novel testosterone 2% gel for the treatment of hypogonadal males. *J Andrology* 2012;33(4):601-607.
29. Ko YH, Kim JJ. Testosterone replacement therapy for late-onset hypogonadism: currents trends in Korea. *Asian Journal of Andrology* 2011;13:563-568.
30. Buvat J, Maggi M, Gooren L y cols. Endocrine aspects of males sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2012;7:1627-1656.
31. Kaminetsky JC, Monclair B, Hemani M y cols. A Phase IV Prospective Evaluation of the Safety and efficacy of extend release testosterone pellets for treatment of male hypogonadism. *J Sex Med* 2011;8:1186-1196.
32. Conners W, Flinn K, Morgentaler A. Outcomes with the “V” implantation technique vs. standard technique for testosterone pellet therapy. *J Sex Med* 2011;8:3465-3470.
33. Corona G, Rastelli G, Forti G, Maggi M. Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med* 2011;8:639-654.
34. Denismore WW, Wyllie MG. The long-term efficacy and safety of testosterone mucoadhesive buccal tablet in testosterone-deficient men. *BJU* 2012 jul;110(2):162-9.
35. Wang C, Swerdloff R, Kipnes M y cols. New testosterone buccal system (Striant) delivery physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;Aug (8).
36. Minnemann T, Schubert M y cols. A four-year efficacy and safety study of the long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Aging Male* 2007;10:155-8.
37. Schubert M, Minnemann T y cols. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5429-34.
38. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med* 2007 Sep;4(5):1241-6.

# Capítulo 8

## Benefícios da reposição de testosterona



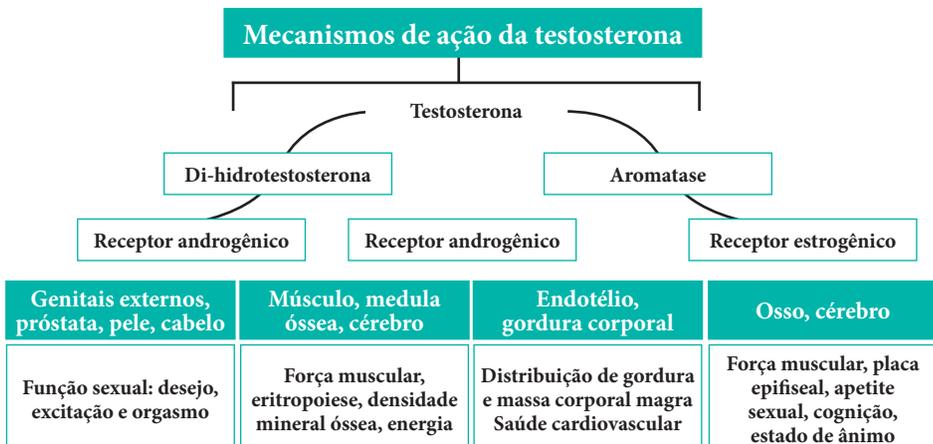
### Introdução

Os efeitos da deficiência de testosterona sobre o bem-estar foram reconhecidos há muitos anos. A suposição de que cada um dos efeitos da deficiência de testosterona pode ser tratado com a reposição da mesma é um propósito razoável, mas que há relativamente poucos anos carecia da evidência requerida para os tratamentos médicos atuais.

De fato, esta relativa carência de evidência empírica provavelmente explica a reticência que muitos setores médicos têm ao uso da testosterona como tratamento substitutivo a longo prazo.

A figura 1 mostra as três vias metabólicas com as quais a testosterona pode produzir benefícios, organizados por órgãos afetados e mecanismos de ação envolvidos.

**Figura 1.** Mecanismos de ação envolvidos nos benefícios da terapia de testosterona (modificado depois de Snyder, 2004<sup>1</sup>).



Uma revisão recente<sup>2</sup> que incluiu especialistas das principais organizações internacionais relacionadas com o assunto apresentou uma relação de sintomas e sinais que podem ser sugestivos de deficiência de testosterona. Estes sintomas estão listados no quadro 1.

Nas seguintes seções revisaremos a evidência que foi produzida a partir dessa recomendação do Instituto de Medicina. A terapia de reposição de testosterona oferece potencialmente benefícios que estão relacionados com o metabolismo do hormônio e com os sintomas identificados nos pacientes com baixos níveis da mesma. Parece razoável esperar que os benefícios da terapia de reposição da testosterona melhorem os sintomas e sinais associados à sua deficiência. A evidência que sustenta esta crença clínica vem-se acumulando nos últimos anos. Na sequência apresenta-se uma revisão destas evidências, assim como uma avaliação das mesmas de acordo o sistema de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, na sua versão de 2011.<sup>3</sup>

**Quadro 1.** Sinais e sintomas associados com a deficiência de testosterona<sup>2</sup>

- Desejo sexual baixo
- Disfunção erétil
- Diminuição da massa e força muscular
- Aumento da gordura corporal
- Diminuição na densidade mineral óssea e osteoporose
- Vitalidade diminuída
- Ânimo deprimido

### Indicações da terapia de reposição de testosterona

A terapia de reposição de testosterona está indicada quando os níveis de testosterona total encontram-se num nível baixo, ou normal baixo (baixo = menor a 10 nmol/l ou 288 ng/dl, ou normal-baixo = entre 10 nmol/l ou 288 ng/dl e 12 nmol/l ou 345 ng/dl) em duas medições séricas tiradas entre 7 e 11 da manhã e em homens que apresentam sintomatologia significativa que inclua alguma das seguintes manifestações: desejo sexual baixo, disfunção erétil, diminuição da massa e força muscular, aumento da gordura corporal, diminuição na densidade mineral óssea e osteoporose, diminuição da vitalidade, ânimo deprimido.<sup>2,4</sup> Os níveis de evidência que sustentam esta afirmação variam de acordo ao benefício que se busca, portanto o leitor é referenciado nas seguintes seções nas quais os níveis de evidência são revisados em detalhe.

### Benefícios da testosterona na função sexual: desejo sexual, ereção e outras dimensões da resposta sexual

O grupo italiano encabeçado por Andrea Isidori publicou em 2005 os resultados de uma revisão sistemática e meta-análise de estudos que haviam explorado os efeitos da testosterona na função sexual dos homens.<sup>2</sup> A revisão foi realizada entre os estudos publicados de 1975 até dezembro de 2004 e selecionou os estudos que cumpriram os seguintes requisitos de inclusão: 1) O uso de um grupo de tratamento comparado com outro, pareado, com placebo. 2) Aleatorização no tratamento e 3) Cegamento duplo ou

simples. Foram incluídos somente relatos publicados em revistas arbitradas. Por fim, incluíram-se 17 estudos que cumpriram os critérios requeridos, incluindo um total de 656 pacientes, dos quais 284 foram randomizados para testosterona, 284 a placebo e 88 foram tratados em ensaios com um projeto cruzado.

O que se mostra com esta revisão sistemática e meta-análise é que o tratamento de reposição de testosterona tem claramente efeitos benéficos sobre a função sexual, medida com parâmetros como a frequência de ereções matutinas, a função erétil, a frequência coital, a motivação sexual, a satisfação sexual, a frequência de pensamentos sexuais ou medidas globais da eficiência da ereção, naqueles pacientes com um nível de testosterona baixo (menor que 10 nmol/l ou 288 ng/dl), ou normal-baixo (entre 10 nmol/l ou 288 ng/dl e 12 nmol/l ou 345 ng/dl). Estes benefícios na função sexual não foram observados entre pacientes com uma testosterona total basal igual ou maior a 12 nmol/l ou 345 ng/dl.<sup>4</sup>

Quando são demonstrados níveis baixos de testosterona e existem falhas na terapia com inibidores de fosfodiesterase, pode-se considerar a terapia combinada com testosterona a solução para melhorar a resposta aos iPDE5.<sup>5,6</sup>

Concluindo, existe evidência de nível 1 indicando que o tratamento de reposição de testosterona tem efeitos benéficos na função sexual do paciente quando os níveis de testosterona são baixos ou normal-baixos. Estes benefícios não se observam quando os níveis de testosterona estão acima de 12 nmol/l ou 345 mg/dl.<sup>4</sup> Podemos dizer que a terapia de testosterona melhora a baixa da libido e a disfunção erétil nos casos em que a condição esteja ligada a hipogonadismo, sugerimos seu uso quando os níveis de testosterona estejam inequivocamente diminuídos. Quando se demonstram níveis baixos de testosterona e existem falhas na terapia com inibidores de fosfodiesterase pode-se considerar a terapia combinada com testosterona [Nível de evidência 2]. Com relação a outras disfunções sexuais do orgasmo e/ou ejaculação não há evidência disponível que permita afirmar sua utilidade clínica.

## **Benefícios da testosterona nas funções físicas nos homens de idade: saúde muscular, composição corporal e fragilidade e saúde óssea**

O aumento da esperança de vida tem trazido como consequência um aumento no número de homens que com a idade apresentam deteriorações nas suas funções físicas. O tecido que se deteriora mais dramaticamente com a idade é o músculo-esquelético.<sup>7</sup> Foi relatada uma associação direta entre os níveis de testosterona e de testosterona livre e a massa corporal magra, assim como a síntese de proteína miofibrilar nos estudos transversais populacionais.<sup>8-10</sup>

Acredita-se que os atributos anabólicos dos andrógenos, em nível do metabolismo ósseo, podem se traduzir na reversão de processos de envelhecimento do sistema esquelético, que se caracterizam entre outras coisas pelo elevado risco de fraturas. Foi estudado o efeito da terapia substitutiva de testosterona no metabolismo ósseo medido pelo crescimento ósseo e a densidade mineral óssea.

### **Saúde muscular**

O grupo de Andrea Isidori fez a revisão sistemática e meta-análise já citada<sup>4</sup> que in-

cluiu a composição corporal. A revisão incluiu 29 relatos que incluíam resultados de 24 grupos de pacientes que totalizaram 1.083 indivíduos. Um tratamento com testosterona durando em média 9 meses produziu uma redução de 1,6 kg de gordura corporal total (2-5 - 0,6, intervalos de confiança ao 95%,  $p < 0,001$ ), o que equivale a uma redução de 6,2% da porcentagem inicial de gordura corporal. Este efeito foi maior nos homens com concentrações de testosterona iguais ou maiores que 10 nmol/l ou 288 mg/dl. O tratamento com testosterona produziu também um aumento de 1,6 kg (IC 0,6-2,6,  $p < 0,001$ ) da massa muscular magra, que corresponde a 2,7% do valor inicial.

Foi estudada recentemente a fragilidade como uma variável importante para atender o bem-estar das pessoas idosas. Num estudo prospectivo de grupos realizado entre 2001 e 2004 relatado por Zoe Hyde<sup>11</sup>, a fragilidade foi avaliada numa mostra comunitária de 3.616 homens entre os 70 e 88 anos de idade, e reavaliada em 1.586 homens de 76 a 93 anos nos anos de 2008 e 2009. Os baixos níveis de testosterona livre resultaram associados com a fragilidade na medida inicial e na medida de acompanhamento.

No entanto, ainda que a evidência de que a testosterona pode ser usada como tratamento para a fragilidade ainda esteja por vir, numa revisão O'Connell e colaboradores destacam que embora os efeitos da reposição androgênica na fragilidade pareçam não ser dramáticos, nos casos selecionados podem representar benefícios clínicos significativos.<sup>12</sup>

Um relato de Shehzad Basaria e colaboradores<sup>13</sup> reportou que os indivíduos randomizados para testosterona melhoraram a força das pernas e braços, assim como a capacidade de subir escadas com uma carga.

### Saúde óssea

Christina Wang e seus colaboradores<sup>14</sup> apresentaram o resultado do tratamento a longo prazo com um gel de testosterona em um grupo de 163 pacientes que foram incluídos depois de uma medição de testosterona total basal igual ou menor que 10,4 nmol/l (300 ng/dl), os quais participaram de um estudo aberto, randomizado, multicêntrico, com projeto paralelo com duas formas de administração de testosterona, uma em gel e a outra em adesivo e aos quais depois de seis meses se ofereceu um tratamento a longo prazo com a apresentação em gel por mais 24 meses. Os marcadores séricos de formação óssea aumentaram e a densidade mineral óssea aumentou gradualmente, principalmente na coluna dorsal e também no quadril.

O grupo de Andrea Isidori publicou pouco tempo depois revisão sistemática e meta-análise<sup>15</sup> sobre vários aspectos metabólicos, entre os quais se incluiu o metabolismo ósseo. A revisão incluiu 29 relatos que notificavam resultados de 24 grupos de pacientes que totalizaram 1.083 indivíduos, entre os quais 625 foram randomizados para testosterona, 427 a placebo e 31 a grupos de observação. Todos estes estudos foram randomizados e 26 deles controlados com placebo.

A testosterona melhorou a densidade mineral óssea na coluna lombar (em 3,7% com intervalo de confiança de 1,0 a 6,4%) comparada com placebo, mas não no colo do fêmur. Produziu também uma redução consistente nos marcadores ósseos de reabsorção, ainda que os efeitos nos marcadores de formação óssea não tenham sido definitivos. Ainda que a maioria dos estudos tenha mostrado uma tendência para a melhoria nas

medições de densidade mineral óssea, estas não alcançaram significância estatística, unicamente quando se considerou a mudança desde a medida basal da densidade mineral óssea da coluna lombar, compilando vários estudos obteve-se um valor acumulado que finalizou com significância estatística.

Em outra revisão sistemática e meta-análise, o grupo de Tracz e colaboradores<sup>16</sup> incluiu somente estudos controlados que reportaram especificamente indicadores sobre a saúde óssea, selecionou oito estudos de um total inicial de 658 identificados. O total de pacientes envolvidos nesses oito relatos foi de 388.

Esse trabalho corrobora de forma geral o encontrado pelo grupo de Isidori: a testosterona intramuscular melhora discretamente a densidade óssea lombar nos homens, ainda que os resultados no colo do fêmur não sejam conclusivos. Os autores aceitam que as conclusões estão limitadas porque nenhum dos ensaios identificados relata medidas mais diretas da saúde óssea, como seria a frequência de fraturas, senão unicamente as medidas sub-rogadas mencionadas. Outro ponto relevante desta revisão é que somente a testosterona intramuscular mostrou eficácia, não sendo o caso na apresentação transdérmica.

A relação dos baixos níveis de testosterona com a facilidade de apresentar fraturas foi relatada por LeBlanc e colaboradores e pelo menos um estudo de casos de grupos realizado entre 5.995 homens com mais de 65 anos mostra esta relação com clareza: os homens com baixos níveis de testosterona e altos níveis da globulina transportadora de hormônio sexual tinham maior risco de fratura.<sup>17</sup>

Em resumo, existe evidência de nível 2 para ser atribuído à reposição de testosterona um papel no tratamento da diminuição da força muscular e a fragilidade. Existe evidência de nível 1 de que a testosterona reduz a gordura corporal depois de um tratamento substitutivo de aproximadamente nove meses, e que aumenta a massa corporal magra. Mesmo que a utilização de testosterona para o tratamento da fragilidade faça sentido fisiológico (nível de evidência 5), sua utilização com fins terapêuticos ainda aguarda o desenvolvimento de critérios mais precisos que permitam identificar os casos nos quais esta é segura e recomendável. A melhoria da saúde óssea é um benefício do tratamento de reposição da testosterona, em particular quando o tratamento se prolonga por vários meses (30 meses). Existe evidência de nível 1 para a melhoria da densidade óssea na coluna dorsal, e evidência de nível 3 para a melhoria da densidade óssea no quadril. A testosterona pode ser importante para a prevenção de fraturas no homem idoso, embora a evidência para este benefício seja de nível 3.

## **Benefícios do tratamento reposição nas manifestações da síndrome metabólica**

A síndrome metabólica é um conjunto de fatores de risco que incluem a obesidade abdominal, a diminuição da capacidade de processar a glicose manifestada em uma elevação da glicose sanguínea ou a resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial.<sup>18</sup>

Existe evidência<sup>19</sup> de nível 1 para afirmar que a terapia de reposição de testosterona melhora vários parâmetros relacionados com a síndrome metabólica, incluindo uma redução significativa dos níveis de glicose em jejum, do índice de avaliação do modelo homeostático (HOMA), os níveis de triglicérides e a circunferência da cintura e os níveis de colesterol HDL.

### **Benefícios do tratamento de reposição na saúde cardiovascular**

Os efeitos benéficos do uso da testosterona sobre os fatores de risco cardiovascular foram descritos com clareza: os pacientes hipogonádicos com doença isquêmica do coração que estão em terapia de reposição com testosterona têm maior resistência ao esforço físico, já que ao serem submetidos a ele demoram mais tempo em apresentar angina de peito.<sup>20</sup>

A reposição com testosterona pode levar a mudanças nos níveis de triglicérides e de lipoproteína de alta densidade, assim como nos níveis de colesterol total. Em um estudo verificou-se que a reposição de testosterona mostrou uma tendência dose-dependente na direção de menores níveis de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL).<sup>21</sup> No entanto, em uma meta-análise observou-se que a testosterona e o placebo não se diferenciam significativamente nas mudanças da linha de base de colesterol total, a LDL e os triglicérides. A diminuição observada nos níveis de LDL em alguns estudos pode significar algum benefício nos indivíduos com hipogonadismo e fatores de risco cardiovascular.<sup>22,23</sup>

Em conclusão, existe evidência grau 3 para a participação dos baixos níveis de testosterona na doença cardioisquêmica. Existe evidência nível 2 de efeito positivo do tratamento de reposição de testosterona sobre os marcadores subsidiários da saúde cardiovascular na redução de fatores de risco cardiovascular em homens hipogonádicos.<sup>24</sup>

### **Benefícios do tratamento de reposição no estado de ânimo e a cognição**

#### **Depressão**

Tanto o envelhecimento como o hipogonadismo são fatores de risco para desenvolver depressão.<sup>25</sup> A reposição de testosterona tem-se associado a uma melhora do humor e os sentimentos de bem-estar em homens com hipogonadismo.<sup>26</sup> Contudo, em um estudo em pacientes deprimidos, no qual a testosterona administrada em gel foi utilizada como terapia anexa ao tratamento com Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina, o efeito na melhoria do humor não pode ser diferenciado com clareza.<sup>27</sup> Meta-análise mostrou alguns efeitos benéficos da terapia de restituição androgênica nas qualificações das escalas de depressão.<sup>28</sup> Outra meta-análise e revisão sistemática da terapia de reposição sugerem que a terapia de reposição de testosterona não tem uma ação antidepressiva na população em geral.<sup>29,30</sup>

Uma revisão sistemática de Zarrouf e colaboradores<sup>31</sup> que incluiu sete estudos compreendendo 364 homens com diagnóstico de depressão, observou que a terapia de reposição hormonal tem um efeito positivo nas escalas de depressão, encontrando que o efeito na análise de subgrupos foi mais importante nos pacientes com hipogonadismo, HIV/Aids, assim como nos pacientes tratados com gel.

Finalmente, uma revisão do grupo de Mario Amore publicada em 2012 concluiu: a reposição com testosterona não demonstrou evidência suficiente de eficiência no tratamento da depressão. No entanto, a reposição de T provou a eficácia em alguns domínios que são importantes para a qualidade de vida em pacientes com hipogonadismo de início tardio. Estes efeitos provavelmente medem os efeitos sobre a sintomatologia de

pressiva que se relata em alguns ensaios clínicos. Então, a melhoria no bem-estar geral e saúde pode ter um impacto no estado de ânimo.<sup>32</sup>

## Função cognitiva

O impacto da testosterona sobre os aspectos da função cognitiva foi estudado em um estudo de grupos por Muller e colaboradores<sup>33</sup>, os quais estudando 400 homens observaram que entre aqueles de idade mais avançada havia uma associação entre os níveis de testosterona e as funções cognitivas medidas com a memória, a capacidade e velocidade de processamento de informação e as funções executivas, além de uma medida global de funcionamento cognitivo com o Miniexame do Estado Mental, encontrou-se associação com os níveis de testosterona, mas somente entre os homens de idade avançada. Em outra revisão populacional estudou-se a relação entre testosterona e cognição em uma amostra de 1.276 homens e 1.107 mulheres estudando as capacidades visuoespaciais, fluência verbal, capacidade de memória semântica e tarefas episódicas. As habilidades no caso dos homens se relacionaram com os níveis de testosterona livre.<sup>34</sup>

Em uma revisão dos efeitos e riscos da reposição de testosterona, Bassil, ALkaade e Morley<sup>35</sup> registram que os ensaios clínicos para avaliar os efeitos da terapia de reposição hormonal sobre as funções cognitivas e a memória são todos relativamente pequenos e de duração curta, e têm mostrado resultados mistos. Os estudos disponíveis são muito antigos e não têm sido replicados nos anos recentes. A evidência disponível para afirmar os efeitos positivos sobre as funções cognitivas é escassa e antiga. Os estudos mais recentes e com um projeto de ensaio clínico apresentam resultados contraditórios.

Em conclusão, existe evidência grau 4 que vincula os níveis de testosterona nos homens idosos e hipogonadismo, com as funções cognitivas e o estado de ânimo depressivo. Contudo, a evidência da eficiência da terapia de reposição de testosterona como intervenção terapêutica nessas condições ainda não é conclusiva.

## Conclusões

Os benefícios da terapia de reposição de testosterona resultam claros nos pacientes com indubitável hipogonadismo, é menos clara a evidência quando falamos de homens com valores normais baixos da mesma. Há evidência do benefício do tratamento da testosterona em pacientes com hipogonadismo na diminuição do desejo sexual, na disfunção erétil, na diminuição da densidade mineral óssea da coluna lombar, na força e massa muscular.

É necessário contar com mais estudos clínicos de longo prazo e que incluam um maior número de pacientes para se ter respostas para as várias perguntas para as quais ainda não se tem uma resposta clara.

## Considerações finais

1. O tratamento de reposição de testosterona tem efeitos benéficos na função sexual do paciente quando os níveis de testosterona são baixos ou normal-baixos (**Nível de Evidência 1**).
2. Quando se demonstram níveis baixos de testosterona e existem falhas na terapia com inibidores de fosfodiesterase, pode-se considerar a terapia combinada com testosterona (**Nível de Evidência 2**).

3. A TRT tem papel no tratamento da diminuição da força muscular de homens com DAEM (**Nível de Evidência 2**).
4. A TRT reduz a gordura corporal e aumenta a massa corporal magra (**Nível de Evidência 1**).
5. A TRT melhora a densidade óssea na coluna dorsal (**Nível de Evidência 1**) e no quadril (**Nível de Evidência 3**).
6. A TRT pode ser importante para a prevenção de fraturas no homem idoso (**Nível de Evidência 3**).
7. A terapia de reposição de testosterona melhora vários parâmetros relacionados com a síndrome metabólica (**Nível de Evidência 1**).
8. A TRT tem efeito positivo sobre os marcadores subsidiários da saúde cardiovascular e na redução de fatores de risco cardiovascular em homens hipogonádicos (**Nível de Evidência 3**).
9. A evidência da eficiência da terapia de reposição de testosterona como intervenção terapêutica para melhora das funções cognitivas ainda não é conclusiva.

## Referências

1. Snyder, P. Hypogonadism in elderly men — What to do until the evidence comes. *N Engl J Med* 2004;29:350;5.
2. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ et al. The new ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations on the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males provide updated evidence-based information for clinicians who diagnose and treat patients with adult onset, age related testosterone deficiency. *International Journal of Impotence Research* 2009;21:1–8 doi:10.1038/ijir.2008.41.
3. OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. “The Oxford 2011 Levels of Evidence”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
4. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005 Oct;63(4):381-94.
5. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004 Aug;172(2):658-63.
6. Buvat J, Montorsi F, Maggi M, Porst H, Kaipia A, Colson MH et al. Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study). *J Sex Med* 2011;8:284–293.
7. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127(5 Suppl):990S–991S.
8. Roy TA, Blackman MR, Harman SM, Tobin JD, Schragger M, Metter EJ. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E284–E294.
9. van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3276–3282.
10. Schaap LA, Pluijm SM, Smit JH, van Schoor NM, Visser M, Gooren LJ et al. The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:152–160.
11. Hyde Z, Flicker L, Almeida OP, Hankey GJ, McCaul KA, Chubb SA et al. Low free testosterone

- predicts frailty in older men: the health in men study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jul;95(7):3165-72. Epub 2010 Apr 21.
12. O'Connell MD, Tajar A, Roberts SA, Wu FC. Do androgens play any role in the physical frailty of ageing men? *Int J Androl* 2011 Jun;34(3):195-211. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01093.x. Epub 2010 Aug 17.
  13. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010 Jul 8;363(2):109-22. Epub 2010 Jun 30.
  14. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 May;89(5):2085-98.
  15. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005 Sep;63(3):280-93.
  16. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga MV et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials 2006 Jun;91(6):2011-6. Epub 2006 May 23.
  17. LeBlanc ES, Nielson CM, Marshall LM, Lapidus JA, Barrett-Connor E, Ensrud KE et al.; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Sep;94(9):3337-46. Epub 2009 Jul 7.
  18. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
  19. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F et al. Testosterone and metabolic syndrome: A meta-analysis study. *J Sex Med* 2011;8:272-283.
  20. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart* 2004;90:871-76.
  21. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *American Journal of Medicine* 2001;111:261-69.
  22. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;95:2560-75.
  23. Page ST, Mohr BA, Link CL, O'Donnell AB, Bremner WJ, Mckinlay JB. Higher testosterone levels are associated with increased high-density lipoprotein cholesterol in men with cardiovascular disease: results from the Massachusetts Male Aging Study. *Asian Journal of Andrology* 2008;10:193-200.
  24. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Rosano G, Isidori AM, Lenzi 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;7:3495-3503.

25. Shores MM, Mocerri VM, Sloan KL, Matsumoto AM, Kivlahan DR. Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66(1):7–14.
26. Wang C, Alexander G, Berman N et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men a clinical research center study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1996;81(10):3578–83.
27. Orengo CA, Fullerton L, Kunik ME. Safety and efficacy of testosterone gel 1% augmentation in depressed men with partial response to antidepressant therapy. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2005;18(1):20–24.
28. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommor M. Testosterone and depression: systematic review and metaanalysis. *Journal of Psychiatric Practice* 2009;15(4):289–305.
29. Amiaz R, Seidman SN. Testosterone and depression in men. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2008;15(3):278–83.
30. Shamlian NT, Cole MG. Androgen treatment of depressive symptoms in older men: a systematic review of feasibility and effectiveness. *Canadian Journal of Psychiatry* 2006;51(5):295–99.
31. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommor M. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract* 2009 Jul;15(4):289-305.
32. Amore M, Innamorati M, Costi S, Sher L, Girardi P, Pompili M. Partial androgen deficiency, depression, and testosterone supplementation in aging men. *Int J Endocrinol* 2012;280724. Epub 2012 Jun 7.
33. Muller M, Aleman A, Grobbee DE, de Haan EHF, van der Schouw YT. Endogenous sex hormone levels and cognitive function in aging men: is there an optimal level? *Neurology* 2005;64(5):866–71.
34. Thilers PP, MacDonald SWS, Herlitz A. The association between endogenous free testosterone and cognitive performance: a population-based study in 35 to 90 year-oldmen and women. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31(5):565–76.
35. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009 Jun;5(3):427-48. Epub 2009 Jun 22.

# Capítulo 9

## Terapia de reposição de testosterona em casos especiais: Hepatopatias, Nefropatias, HIV, Hiperplasia Prostática Benigna, Depressão



### Hepatopatias crônicas

O hipogonadismo associado à doença hepática crônica terminal é responsável por uma grande quantidade de sintomas e sinais como eritema palmar, telangiectasias, diminuição e mudanças na distribuição dos pelos pubianos, perda de densidade mineral óssea (DMO), ginecomastia, atrofia testicular e disfunção sexual.

A base fisiopatológica destes eventos atribuiria a apresentação do hipogonadismo hiperestrogênico característico nesses pacientes a processos de hiperestrogenemia, aumento da síntese de SHBG, diminuição da síntese de testosterona, disfunção hipotálamo-hipofisária e hipertensão portal.

A prevalência de hipogonadismo em pacientes cirróticos tem sido reportada em 50-75%.<sup>1</sup>

A *terapia de reposição hormonal com testosterona (TRT) transcutânea* (que não tem metabolismo hepático de primeira passagem) nesse grupo de pacientes resultou no aumento da força muscular, melhoria da ginecomastia, e resultados contraditórios sobre mudanças na DMO. Não se encontram na literatura efeitos da TRT sobre o perfil lipídico nesse grupo de pacientes.<sup>2,3</sup>

### Insuficiência renal crônica

A disfunção gonadal é uma descoberta frequente em homens com doença renal crô-

nica e doença renal terminal. A deficiência de testosterona, geralmente acompanhada por elevação na concentração sérica de gonadotrofinas, encontra-se presente em 26-66% de homens com diferentes graus de IRC, o que torna importante a pesquisa de hipogonadismo nesta condição mórbida.<sup>4</sup>

O hipogonadismo primário e secundário e hiperprolactinemia presentes na uremia são de origem multifatorial e em raras oportunidades melhoram depois do início da diálise, encontrando normalização de ambas as entidades (endócrinas e urêmica) posterior ao transplante renal na maioria dos casos.

Os diferentes estudos clínicos demonstram melhoria na eritropoiese, libido e função erétil, assim como aumento de massa e força muscular, depois do uso supervisionado e restrito de testosterona.<sup>5,6</sup> Enquanto o paciente está em diálise, a retenção de líquidos associada à administração de testosterona exógena é manipulável. A literatura disponível não dá suporte à hipótese de que estes pacientes correriam maior risco cardiovascular associado à TRT.<sup>6</sup>

A testosterona exógena pode ser administrada por qualquer das vias habituais à TRT nos pacientes com doença renal crônica terminal.

### **HIV/AIDS**

O hipogonadismo, seja ele primário ou secundário, tem sido frequentemente associado a pacientes com HIV positivo, com uma prevalência de 20% até 25% em pacientes que recebem tratamento antirretroviral.<sup>7</sup>

A idade e a duração da infecção em pacientes com HIV positivo são fatores de risco para o desenvolvimento do hipogonadismo.<sup>4</sup>

Apesar da pouca especificidade, os sintomas clínicos de fadiga, perda de energia, mudanças no estado de ânimo, irritabilidade e diminuição da capacidade cognitiva predominam sobre os sintomas característicos de hipogonadismo (disfunção erétil, perda de desejo sexual, ginecomastia, etc.).

Foi observado que em homens jovens com HIV, mesmo em fases iniciais da doença, fatores tais como baixa contagem de CD4, perda de peso, uso de retrovirais e/ou esteroides, entre outros, determinam a ocorrência de hipogonadismo.

Devido a alta prevalência e a apresentação clínica atípica de hipogonadismo nestes pacientes, recomenda-se o rastreio precoce de rotina dos níveis de testosterona.<sup>7</sup>

Deve-se notar que por encontrar-se a infecção por HIV associada a um aumento da SHBG, o diagnóstico de hipogonadismo deve ser feito principalmente por determinação de testosterona livre.<sup>4,7,8</sup>

### **Depressão**

A depressão é uma doença que cursa com sintomas afetivos, motivacionais, comportamentais, cognitivos e fisiológicos. A depressão tem uma alta prevalência na população geral (15%). Embora mais frequente em mulheres (3/2), sua expressão é mais grave nos homens, com maior risco suicida.

A depressão é comórbida a diversas doenças médicas e está associada a deterioração da função sexual.

Baixos níveis de testosterona têm sido associados a um aumento no risco de sintomas

depressivos e depressão.<sup>9</sup> Existe uma sobreposição entre a sintomatologia de hipogonadismo e de depressão, o que fica evidente na clínica e na semelhança de instrumentos de avaliação destas condições no Inventário de Deficiência de Andrógenos no Envelhecimento Masculino (ADAM) e o Inventário de Depressão de Beck (BDI).

<u>ADAM</u>	<u>BDI</u>
A libido tem diminuído?	Eu tenho menos interesse em sexo
Tem perdido energia?	Eu tenho que me esforçar muito para fazer algo
Tem diminuído o desfrute da vida?	Eu não desfruto das coisas como antes
Está triste ou amuado?	Eu me sinto triste/me irritado mais que antes
Diminuiu sua capacidade para esporte? trabalho?	Me canso muito para fazer as coisas

O bloqueio androgênico total para o tratamento do câncer prostático produz transtornos depressivos do ânimo.

A Síndrome Metabólica - Smets - tem se associado a hipogonadismo e a um aumento do risco de sintomas depressivos. Também foi demonstrado que a obesidade associa-se ao hipogonadismo e a sintomas depressivos.

A depressão, a disfunção erétil e a doença isquêmica coronária compartilham fatores de risco comuns: idade, diabetes, dislipidemia, hipertensão, obesidade, doença vascular, sedentarismo e tabagismo.<sup>10</sup>

Estudos recentes reportam diminuição da resposta à TRT em pacientes com depressão.<sup>11</sup>

A testosterona melhora a resposta ao tratamento da depressão com Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina - ISRS.<sup>12,13</sup>

## Considerações finais

1. Apesar de existir evidência de elevada prevalência de hipogonadismo nos pacientes com hepatopatias crônicas, não encontramos informação suficiente que apoie o tratamento de TRT em pacientes com hepatopatia crônica, sugerindo maior investigação de alta qualidade nesses pacientes (**Nível de Evidência 4**).
2. Embora existam dados animadores sobre possíveis efeitos benéficos da TRT em pacientes com doença renal crônica, requer-se maiores estudos dirigidos para conhecer a eficácia e segurança da mesma (**Nível de Evidência 3**).
3. Os benefícios do tratamento de TRT em pacientes com HIV/Aids têm sido demonstrados sobre a libido, a energia, as pontuações de depressão, a massa muscular e aumento de peso, recomendando-se o tratamento preferivelmente com apresentação de administração intramuscular, já que consegue níveis circulantes mais altos de testosterona (**Nível de Evidência 2**).
4. Recomenda-se a pesquisa de hipogonadismo em pacientes com depressão maior e/ou sintomas depressivos associados a SMets ou obesidade (**Nível de Evidência 2**).
5. Recomenda-se a pesquisa de depressão em pacientes com hipogonadismo (**Nível de Evidência 2**).
6. Recomenda-se o tratamento antidepressivo concomitante em adição à TRT em pacientes com hipogonadismo (**Nível de Evidência 2**).

## Referências

1. Levalle O, Allani C, Aszpis y cols. 2° Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas. *Rev Arg Endoc Metab* 2007;44:133-140.
2. Neff G, O'Brien C, Montalbano M y cols. Beneficial effects of topical testosterone replacement in patients with end-stage liver disease. *Dig Dis Sci* 2004;49:1186-1189.
3. Yurci A, Yucesoy M, Unluhizarci K y cols. Effects of testosterone gel treatment in hypogonadal men with liver cirrosis. *Clin Res Hepatol Gastrol* 2011;35:845-854.
4. Bashin S, Cunningham G, Hayes F y cols. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995-2010.
5. Iglesias P, Carrero JJ, Diez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol* 2012;25:31-42.
6. Johansen KL. Testosterone metabolism and replacement therapy in patients with end-stage renal disease. *Sem Dial* 2004;17:202-208.
7. Moreno-Perez O, Escoín C, Serna-Candel C y cols. The determination of total testosterone and free-testosterone (RIA) are not applicable to the evaluation of gonadal function in HIV-infected males. *J Sex Med* 2010;7:2873-2883.
8. Mylonakis E, Koutkia P, Grinspoon S. Diagnosis and treatment of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected men and women. *Clin Infect Dis* 2001;33:857-64.
9. Parker A, Tavlarides A, Diehl NN, y cols. Evaluation of baseline testosterone levels, prostate cancer agresiveness, depression and erectyle dysfunction in men undergoing treatment for localized prostate cancer. *ISSM Meeting 2012, A107*.
10. Barrett-Connor E, Muhlen V, Kritz-Siverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:573-577.
11. Shin HS, Park J, Moon K, Kim K. The effect of testosterone replacement in men with testosterone deficiency syndrome on cognitive performance and depression. *J Sex Med* 2012;9 (Suppl 4) 238.
12. Hackett G, Bhartia M, Cole N. Depression significantly reduce the response to testosterone therapy in men with type 2 diabetes and hypogonadism. *J Sex Med* 2012;9 (suppl 4):240.
13. Rosen R. Interplay between depression and sexual health. *ISSM Meeting 2012, Chicago, USA*.

# Capítulo 10

## Terapia de reposição de testosterona em homem tratado por câncer de próstata



A diminuição da produção de testosterona durante o envelhecimento combinado com o aumento da longevidade humana tem feito com que o diagnóstico da Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino (DAEM) tenha aumentado consideravelmente; a incidência de novos casos nos EUA tem sido estimada em cerca de 500 mil novos casos por ano em homens com idade entre 40 e 69 anos<sup>1</sup> e destes, 5,6% são clinicamente sintomáticos.<sup>2</sup> Resultados similares têm sido reportados nos estudos europeus multinacionais de envelhecimento masculino.<sup>3</sup>

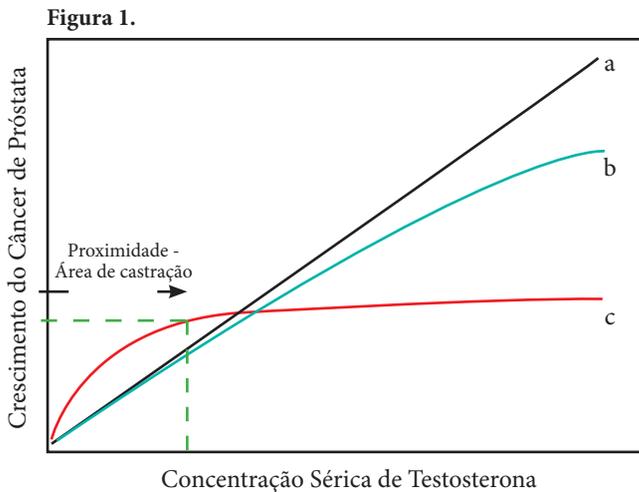
Com base nos benefícios potenciais que a testosterona tem proporcionado, muitos homens têm sido colocados em terapia de reposição hormonal, o que tem feito com que o número de prescrições dos produtos com testosterona tenha aumentado em mais de cinco vezes desde o ano de 1993.<sup>4</sup>

Embora a relação entre os andrógenos e o desenvolvimento do câncer de próstata ainda esteja em desenvolvimento, os dados atuais demonstram que existe um risco de aproximadamente 1% de diagnóstico de câncer de próstata nos indivíduos em programas de terapia de reposição hormonal com testosterona.<sup>5</sup>

Em 1941, Huggins e Hodddges demonstraram que a diminuição de testosterona por castração causava no câncer de próstata metastático uma regressão, e que a administração de testosterona exógena favorecia o desenvolvimento do câncer.<sup>6</sup> Sabemos atualmente que a correlação de aumento da testosterona e um aumento na incidência de câncer de próstata não é clara. Por outro lado, os níveis de andrógenos disponíveis não são os únicos fatores que influenciam o surgimento do câncer de próstata. A incidência de hipogonadismo no paciente com câncer de próstata pode ser a mesma ou ainda maior do que a observada na população geral. Por exemplo, Rhoden e Morgentaler demonstraram que 15% dos homens hipogonádicos com PSA menor ou igual a 4 tinham biópsias positivas, implicando que a presença do câncer de próstata estava numa taxa similar à encontrada em testes de rastreamento de câncer para homens com PSA com valores menores a 4.0 ng/dl.<sup>7</sup> Em um estudo relacionado, o câncer foi detectado em 21% dos homens com nível de testosterona abaixo de 250 ng/dl ou menos, comparado com

12% com um nível de testosterona de 250 ng/dl.<sup>8</sup> Concluindo que a incidência de câncer de próstata foi mais alta em homens com níveis séricos menores de testosterona naquele estudo.

Fisiologicamente, para o desenvolvimento da próstata são indispensáveis os andrógenos; contudo, vários estudos sugerem que o efeito do estímulo da testosterona não é indefinido. Flower e Whitmore reportaram em 1981 sua experiência com a administração de testosterona em pacientes com metástases ósseas por Ca de próstata.<sup>9</sup> Os autores encontraram que nos pacientes não tratados previamente, a administração de testosterona poderia ter um efeito inicialmente benéfico, enquanto pacientes com castração ou tratados com estrógenos tinham uma evolução desfavorável. Os autores concluíram que os pacientes com câncer metastático de próstata são amplamente dependentes do nível sérico de testosterona prévio ao tratamento; esta teoria foi difundida amplamente por Morgentaler et al., que sugerem que depois de certa concentração sérica de testosterona, os andrógenos têm um limitado efeito para estimular o crescimento do câncer de próstata (Figura 1).<sup>10</sup>



Aumentos posteriores de níveis séricos de testosterona não levam a um aumento na estimulação prostática devido ao fato de que a união dos receptores androgênicos intraprostática está saturada. Dados dos estudos realizados em tecidos de rato, cachorro e homens têm demonstrado que uma máxima união dos andrógenos aos receptores androgênicos está entre 2-3 nM<sup>11</sup>, o que é muito baixo.

É importante considerar que esta observação baseia-se em estudos experimentais e que provas definitivas desta teoria necessitam de confirmação em estudos clínicos.

### **TRT posterior à prostatectomia radical**

Identificamos na literatura mais de 475 homens nos quais se praticou a prostatectomia radical para tratamento de câncer de próstata e que foram submetidos posteriormente a Terapia de Reposição Hormonal com testosterona (TRT).<sup>12-20</sup> Fortalecendo esses dados, num acompanhamento que varia de 1 a 132 meses, houve apenas um aumento no PSA em dois pacientes, com um estudo anatomopatológico da biópsia prostática mostrando tumores de alto risco em ambos os casos (um Gleason 4 + 4, 12 meses posterior à TRT com testosterona gel) (Tabela 1).

**Tabela 1.** TRT pós-prostatectomia radical.

Autor	n	Acompanhamento (meses)	Recorrência bioquímica
Kaufman 2004 <sup>12</sup>	7	24-132	0
Agarwal 2005 <sup>13</sup>	10	9-19	0
Nabulsi et al. <sup>14</sup>	22	14-30	1*
Carrion 2008 <sup>15</sup>	14	12 (média)	0
Khera 2009 <sup>16</sup>	57	1-99	0
Sommer 2010 <sup>17</sup>	69	6-72	0
Sathyamoorthy et al. <sup>18</sup>	133	12 (média)	0
Matsushita et al. <sup>19</sup>	71	25+/-23 (média)	1*
Patuszak et al. <sup>20</sup>	92	1-49,5m	0
Total	475		2 (0,4%)

\*Em 1 paciente com PSA aumentado

## Outras modalidades de tratamento de câncer de próstata e TRT

A TRT vem sendo oferecida não somente para homens tratados de câncer de próstata com prostatectomia radical, mas também para outras modalidades de tratamento.

### Radioterapia

A radioterapia é uma opção de tratamento para muitos pacientes com câncer de próstata. Não tanto quanto a cirúrgica, pois teoricamente este tipo de tratamento teria um menor efeito curativo comparado com a prostatectomia radical. Além de não ter material para ser avaliado desde o ponto de vista anatomopatológico pós-cirúrgico, podendo ter uma sub ou sobre-estratificação do tumor com a biópsia, podendo nos levar a uma avaliação errada sobre o prognóstico do tumor.

Na literatura encontramos um relato de 21 homens portadores de câncer de próstata, com hipogonadismo sintomático posterior a radioterapia e tratados com terapia de reposição hormonal.<sup>16-19</sup> Houve um aumento transitório de PSA em apenas 1 paciente, o qual ao interromper o TRH regressou a níveis de normalidade (Tabela 2).

**Tabela 2.** TRT pós-radioterapia.

Autor	n	Acompanhamento (meses)	Recorrência bioquímica
Morales 2008 <sup>21</sup>	5	6-27	0
Patuszak et al. <sup>22</sup> *	10	0.0-23.7	0
Davilla et al. <sup>23</sup>	6	9	0
Total	21		0 (0%)

\*Radioterapia ou Braquiterapia

### Braquiterapia

A braquiterapia produz radiação do tecido prostático, não como a radioterapia convencional, que é feita de forma externa, mas mediante a inserção de sementes radioativas. Na literatura encontramos 31 pacientes tratados com braquiterapia por câncer de próstata e depois tratados com TRT devido a hipogonadismo sintomático.<sup>20</sup> Em nenhum deles houve aumento do PSA depois deste tratamento (Tabela 3).

**Tabela 3.** TRT pós-braquiterapia.

Autor	n	Acompanhamento (meses)	Recorrência bioquímica
Sarosdy <sup>24</sup>	31	18-108	0
Total	31		0 (%)

## Orquiectomia

A orquiectomia é um tratamento realizado nos casos de câncer de próstata avançado, onde a cirurgia e a radioterapia não estão indicadas, ou posterior a estes tratamentos, quando não houve resposta. Até pouco tempo atrás poderia ser considerado uma heresia realizar a TRT em homens com câncer de próstata avançado tratados com bloqueio hormonal. Encontramos na literatura 5 pacientes nestas condições.<sup>25</sup> Os autores definiram arbitrariamente o valor de PSA < 12 para oferecer a TRT para homens com testosterona sérica baixa e sintomas graves de hipogonadismo. Todos estes homens tinham diminuição acentuada da qualidade de vida. Observou-se que, depois de um acompanhamento de 30 meses de TRT, não houve aumento significativo do PSA nem recorrência do tumor (Tabela 4).

**Tabela 4.** TRT pós-orquiectomia.

Autor	n	Acompanhamento (meses)	PSA antes de TRH (ng/dL)	PSA depois de TRH (ng/dL)
Netto 2006 <sup>25</sup>	5	18-30	2,0-7,4	4,5-8,4

## Tratamentos múltiplos

Brawer<sup>26</sup> publicou o acompanhamento de um paciente que foi submetido a prostatectomia radical (Gleason 4 + 4) e que evoluiu com recorrência laboratorial da doença (aumento do PSA). Foi tratado com bloqueio hormonal com goserrelina (análogo LH-RH) e radioterapia. Esse paciente apresentou testosterona sérica baixa e quadro de hipogonadismo grave. Depois de 16 meses de uso de goserrelina foi iniciado na TRT. No acompanhamento, após 14 meses do início da testosterona, o PSA se manteve indetectável (Tabela 5).

**Tabela 5.** TRT pós-múltiplos tratamentos para CaP.

Autor	n	Acompanhamento (meses)	Recorrência bioquímica
Brawer 2004 <sup>26</sup>	1	14	0 (0%)

## TRT em homens com câncer de próstata não tratada

Morgentaler<sup>27</sup> em 2011 publicou uma série de 13 homens com diagnóstico de câncer de próstata que optaram por vigilância ativa, que consiste em não submeter-se a nenhum tratamento para o câncer de próstata, e vigiar a evolução. Todos esses homens eram portadores de hipogonadismo sintomático. Em seis pacientes o diagnóstico de câncer foi feito depois do início da TRT e eles decidiram continuar a TRT. Nos outros sete o diagnóstico de câncer de próstata foi feito antes de iniciar a TRT. Não houve aumento significativo do PSA durante 34 meses de acompanhamento (acompanhamento médio de 18 meses) (Tabela 6). Em seis pacientes foram feitas biópsias de controle: em dois deles não se encontrou câncer de próstata. Nos outros dois também não foi encontrado câncer de próstata, apenas lesão intraepitelial de alto grau (HGPIN). Em um paciente, o Gleason subiu de 6 a 7 e ele optou pela prostatectomia radical. Em outro, o Gleason subiu de 6 a 7 e em outras duas biópsias consecutivas o Gleason foi de 6, e o paciente continuou com a TRT em vigilância ativa para o câncer de próstata.

**Tabela 6.** TRT em homens com CaP sem tratamento.

Autor	n	Acompanhamento (meses)	PSA antes de TRT (ng/dL)	PSA depois de TRT (ng/dL)
Morgentaler 2011 <sup>27</sup>	13	3-34	0,6-15,5	0,9-9,2

Encontramos 546 homens com câncer de próstata submetidos a diversos tipos de tratamentos para o CaP e homens com CaP sem tratamento, que foram submetidos a Terapia de Reposição com Testosterona. Destes, com acompanhamento que vai de 3 a 132 meses, houve um aumento do PSA em apenas 2 pacientes (0,36%) (Tabela 7).

**Tabela 7.** Aumento do PSA em homens com CaP e TRT.

Tipo de tratamento para o CaP	n	Acompanhamento (meses)	Aumento do PSA
Prostatectomia radical	475	1-132	2
Radioterapia	21	0,0-27	0
Braquiterapia	31	18-108	0
Orquiectomia	5	18-30	1 – 0
Tratamentos múltiplos	1	14	0
Sem tratamento	13	3-34	0
Total	546	3-132	2 (0,36%)

## Questões ainda por responder

Em quais pacientes com câncer de próstata este tratamento estaria indicado?

Pode ser utilizado em paciente de alto risco?

Quanto tempo posterior ao tratamento do CaP?

Com quanto de PSA podemos iniciar uma terapia de reposição hormonal?

Como fazer o controle do câncer: com biópsias periódicas ou somente com PSA?

Estas perguntas devem ser respondidas com a realização de estudos randomizados controlados com placebo, em uma série estatisticamente significativa de pacientes.

## Considerações finais

- Os homens tratados exitosamente por câncer de próstata e que sofram de hipogonadismo confirmado e sintomático são candidatos de reposição hormonal com testosterona depois de um intervalo prudente (dependendo do tipo de tratamento do câncer), e se já não existe evidência de câncer residual (**Nível de Evidência 4**).
- Os riscos e benefícios devem ser claramente entendidos pelo paciente e o acompanhamento deve ser extremamente cuidadoso (**Nível de Evidência 4**).
- Os dados de segurança são limitados, mas relatos iniciais a respeito estão sendo validados. No entanto, os médicos devem atuar com precaução juntamente com um conhecimento adequado das vantagens e desvantagens que a terapia androgênica implica nesta especial circunstância (**Nível de Evidência 4**).

## Referências

- Araujo AB, O'Donell AB, Bambilla DJ et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-age and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5920–6.

2. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4241–7.
3. Wu FC, Tajar A, Pye SR et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors. *J Clin Endoc Metab* 2008;93:4.
4. Bhasin S and Buckwalter J. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time as not jet come. *J. Androl* 2001;22:718.
5. Bhasin S and col. Manging the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoting plan. *J Androl* 2003;24:299.
6. Hugging C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: The effect of castration, of strogen and androgen injection on serum phosphatase in metastasic carcinoma of the prostate 1941 *J Urol* 2002;168:9-12.
7. Rhoden EL, MorgentalerA. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: Results of one year of treatment in men weith prostatic intraepithelial neoplastic. *J Urol* 2003;170:2348-51.
8. Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with PSA levels of 4.0 ng-dl or less. *Urology* 2006;68:1263-7.
9. Fowler Jr JE, Whitmore Jr WF. The response of metastatic adenocarcinoma of the rostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981;126:372–5.
10. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen- dependent growth. *Eur Urol* 2009;55:310–21.
11. Traish AM, Williams DF, Hoffman ND, Wotiz HH. Validation of the exchange assay for the measurement of androgen receptors in human and dog prostates. *Prog Clin Biol Res* 1988;262:145–60.
12. Kaufman JM, Graydon J. Androgen Replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004;172:920-922.
13. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone Replacement Therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005;173:533-536.
14. Nabulsi O, Tal R, Gotto G et al. Outcomes analysis of testosterone upplementation in hypogonadal men following radical prostatectomy. *J Urol* 2008;179(Suppl):426-427.
15. Carrion RE, Lockhart JL, Salup R, Hall MK, Arison CN, Davila HH. Analysis of the PSA response after testosterone supplementation in patients who have previously received management for their localized prostate cancer. *J Urol* 2008;179(suppl 4):428.
16. Khera M, Grober ED, Najari B, Colen JS, Mohamed O, Lamb DJ, Lipshultz LI. Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2009;6:1165-1170.
17. Sommer F, Isbam Hendrik, Fish Margit et al. Testosterone treatment after radical prostatectomy for pathologically organ-confined prostate câncer: results from a multi-institutional study. American Urological Association Meeting (AUA) 2010 Abstract 1496.
18. Sathyamoorthy K, Stein M, Mohammed O et al. Testosterone replacement therapy in high risk patients following radical prostatectomy [abstract 1498]. *J Urol* 2010,183(Suppl):e577.
19. Matsushita K, Katz D, Stember D, Nelson C, Mulhall J. Analysis of the safety and efficacy of testosterone supplementation following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2012;9(suppl 4):183-298.
20. Patuszak AW, Pearlman AM, Liu JS, Lipshultz LI, Miles BJ, Khera M. Testosterone replacement therapy in patients with high risk prostate cancer after radical prostatectomy: long-term follow-up. American Urological Association Meeting (AUA) 2012;Abstract 1487:176.
21. Morales A, Black AM, Emerson LE. Testosterone administration to men with Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) after external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *BJU Int* 2008;103:62-64.
22. Pastuszak AW, Pearlman AM, Lipshultz LI, Khera M. Testosterone replacement therapy after radiation therapy for prostate cancer. American Urological Association Meeting (AUA) 2012;Abstract 1489:176.
23. Davila HH, Arison CN, Hall MK et al. Analysis of the PSA response after testosterone supplementation in patients who previously received management for their localized prostate cancer [abstract]. *J Urol* 2008;179(Suppl):428.
24. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007;109(3):536-541.
25. Netto Jr NR, Ferreira U, Leitão VA et al. Intermittent androgen replacement for intense hypogonadism symptoms in castrated patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:39-41.
26. Brawer MK. Testosterone replacement therapy for a man with prostate cancer. *Rev Urol* 2004;6(supp 6)-S35-S37.
27. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R et al. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol* 2011;185:1256-1261.

