

Mauro Viola da Costa

TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA: RISCOS E BENEFÍCIOS

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

julho, 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA: RISCOS E BENEFÍCIOS

Mauro Viola da Costa

Julho de 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

O Tutor da Monografia,

(Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa)

O Orientando,

(Mauro Viola da Costa)

Eu, Mauro Viola da Costa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010146074, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de Julho de 2016

(Mauro Viola da Costa)

Agradecimentos

Um agradecimento muito especial à minha família, em particular aos meus pais, pelo esforço, carinho e apoio incondicional que me deram ao longo deste meu percurso académico, e por me permitirem ter tido os melhores anos da minha vida.

Agradeço igualmente aos meus amigos por estarem sempre presentes, e por tornarem a minha vida académica uma etapa inesquecível.

Também à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por todos os ensinamentos ao longo do meu percurso académico, o meu muito obrigado.

Índice

Abreviaturas.....	3
Resumo	4
Abstract	4
1. Introdução.....	5
2. Testosterona	6
2.1. Produção.....	6
2.2. Função	6
3. Hipogonadismo masculino.....	7
3.1. Hipogonadismo primário.....	7
3.2. Hipogonadismo secundário	7
4. Causas de hipogonadismo secundário.....	8
4.1. Deficiência de gonadotrofina congênita.....	8
4.2. Aumento das globulinas ligantes de hormonas sexuais (SHBG)	8
4.3. Obesidade.....	9
4.4. Medicação	9
4.5. Danos na hipófise.....	10
5. Diagnóstico de hipogonadismo secundário.....	10
5.1. Escala <i>Aging Males' Symptoms</i> (AMS).....	11
6. Diagnóstico laboratorial de hipogonadismo.....	11
7. Níveis de testosterona: o que considerar normal, o que considerar baixo?.....	12
8. Terapia de reposição com testosterona	13
9. Potenciais benefícios da TRT	13
9.1. Libido, função e performance sexual.....	13
9.2. Densidade Mineral Óssea (DMO).....	14
9.3. Composição corporal, massa muscular e massa gorda.....	14
9.4. Qualidade de vida, energia e depressão.....	15
9.5. Função cognitiva	15

10.	Potenciais riscos da TRT	16
10.1.	Eritrocitose.....	16
10.2.	Próstata	16
10.3.	Próstata: Hiperplasia benigna da próstata (HBP).....	16
10.4.	Próstata: Cancro da próstata	17
10.5.	Sistema cardiovascular	18
10.6.	Apneia obstrutiva do sono.....	19
11.	Novas perspetivas para a TRT e abuso de testosterona como anabolizante.....	19
11.1.	Questões desportivas e estéticas.....	20
12.	Conclusão	21
13.	Referências Bibliográficas.....	22
14.	Anexos.....	27

Abreviaturas

DMO:	Densidade mineral óssea
EUA:	Estados Unidos da América
FDA:	Food and Drug Administration
FSH:	Hormona folículo-estimulante
GnRH:	Hormona libertadora de gonadotrofinas
HBP:	Hiperplasia Benigna da Próstata
HDL:	Lipoproteína de alta densidade
HIV:	Vírus da imunodeficiência humana
LH:	Hormona Luteinizante
PSA:	Antigénio prostático específico
SHBG:	Globulinas ligantes de hormonas sexuais
STUI:	Sintomas do trato urinário inferior
TRT:	Terapia de reposição de testosterona

Resumo

O hipogonadismo é uma condição cada vez mais frequente na população masculina, caracterizada pela diminuição dos níveis de testosterona no soro. Esta condição apresenta uma panóplia de sintomas como disfunção erétil, fadiga e redução da massa muscular, causados por anomalias congênitas/adquiridas ou pelo natural envelhecimento do homem.

A reposição dos níveis normais de testosterona no soro recorre a diferentes modos de administração e é denominada Terapia de Reposição de Testosterona (TRT), sendo este o tratamento de eleição para combater e aliviar os sintomas do hipogonadismo masculino.

Apesar de melhorar e aliviar os sintomas associados ao hipogonadismo, os benefícios e os riscos associados à TRT não estão totalmente esclarecidos, havendo a necessidade de encontrar respostas concretas e fidedignas, através da realização de estudos controlados, com uma duração e tamanho de amostra adequados, para que esta terapia possa ser usada e aproveitada na sua plenitude. Com esta monografia pretende-se abordar o hipogonadismo no homem, bem como os seus sintomas, causas, riscos e benefícios inerentes ao tratamento desta condição pela TRT, e ainda as novas perspectivas/tendências de uso e abuso desta terapia e de esteroides anabolizantes pela população masculina.

Palavras-chave: Testosterona, hipogonadismo, terapia de reposição de testosterona.

Abstract

Hypogonadism is an increasingly frequent condition in masculine population, which is characterized by the decrease of the testosterone in the serum. This condition has a panoply of symptoms, such as erectile dysfunction, fatigue and decrease of the muscular mass, caused by congenital/acquired anomalies or by the natural aging of men.

The reposition of the normal levels of testosterone in the serum, by different ways of administration, is denominated Testosterone Replacement Therapy (TRT), which is the main treatment to fight and relieve the men hypogonadism symptoms.

In spite of improving and relieving the symptoms associated with hypogonadism, the benefits and risks associated to the TRT are not totally clear. This leads to the need of finding concrete and trustworthy answers, through the realization of controlled studies, with adequate duration and sample size, so that men can benefit from this therapy in its fullness. With this monograph, we pretend to approach the male hypogonadism, as well as symptoms,

causes, risks and benefits inherent to the treatment of this condition by the TRT, and also the new perspectives/tendencies of the use and abuse of this therapy and anabolic steroids by the masculine population.

Key-words: Testosterone, hypogonadism, testosterone replacement therapy.

I. Introdução

O hipogonadismo masculino é uma condição clínica associada à diminuição dos níveis de testosterona no soro, com origem em diversos fatores, como anomalias congénitas/adquiridas ou relacionada com o normal envelhecimento do homem. Esta condição é caracterizada por diversos sintomas, entre os quais fadiga, depressão, irritabilidade, disfunção erétil, redução da massa muscular, entre outros (Bhasin e Matsumoto, 2010; Pan e Kovac, 2016).

Nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que a prevalência de hipogonadismo secundário em homens entre os 30 e os 79 anos ronde os 5,6%, apesar desta continuar incerta devido às limitações inerentes aos estudos efetuados, como a possibilidade desta condição ser assintomática e a população em estudo ser predominantemente envelhecida. Por ano, apenas nos EUA, estima-se que surjam cerca de 481000 novos casos de hipogonadismo secundário na população masculina, existindo maior prevalência em homens com certos problemas de saúde, como a obesidade (Araujo *et al.*, 2004, 2007; Travison *et al.*, 2007).

Com o aumento da incidência do hipogonadismo masculino e um maior conhecimento do papel da testosterona na saúde do homem, a utilização de diversas formas farmacêuticas de TRT, entre as quais agentes orais e injeções intramusculares, tem aumentado exponencialmente a nível mundial na última década. Este crescimento é justificado pelo envelhecimento da população mundial, pela crescente preocupação da população masculina de meia-idade com a aparência física e qualidade de vida durante o envelhecimento (Handelsman, 2013; Khera, 2015; Perls e Handelsman, 2015).

A presente monografia debaterá o hipogonadismo no homem, bem como os seus sintomas, causas, e os riscos e benefícios inerentes ao tratamento desta condição com a TRT. Outros aspetos visados nesta monografia serão as novas perspetivas/nova tendência de uso e abuso desta terapia e de esteroides anabolizantes pela população masculina.

2. Testosterona

2.1. Produção

A testosterona é uma hormona esteroide, de fórmula química $C_{19}H_{28}O_2$, e é o androgénio predominante na circulação sanguínea masculina. É produzida nos testículos, mais propriamente nas células de Leydig, e está dependente do complexo hipotálamo-hipófise. O hipotálamo segrega, sensivelmente a cada 60-90 minutos, a hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) que vai promover a libertação da Hormona Luteinizante (LH) por parte da hipófise, que, de seguida vai estimular a produção de testosterona por parte das células de Leydig nos testículos (Guimarães, Moura e Silva, 2014; Wetsel *et al.*, 1992; Widmaier, Eric P., Raff, Hershel, Strang, 2013). A produção de testosterona é controlada por um mecanismo de *feedback* negativo, que ao ser recebido no hipotálamo, leva à redução ou inibição da secreção de LH por parte da hipófise e, conseqüente diminuição da produção de testosterona para a corrente sanguínea (Guimarães, Moura e Silva, 2014). Após a sua produção, a testosterona pode ser convertida a dihidrotestosterona pela enzima 5α -redutase ou a estradiol pela enzima aromatase, sendo estas duas moléculas os metabolitos ativos da testosterona. Em média, nos testículos de um homem saudável, são produzidos, diariamente, cerca de 8 mg de testosterona (Guimarães, Moura e Silva, 2014; Widmaier, Eric P., Raff, Hershel, Strang, 2013).

2.2. Função

Nos indivíduos do sexo masculino, a testosterona e os seus metabolitos ativos, são responsáveis pelas mudanças que ocorrem na puberdade a nível dos genitais (nomeadamente o crescimento do pénis, testículos e escroto) e das glândulas anexas (*FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products*, [s.d.]; Widmaier, Eric P., Raff, Hershel, Strang, 2013). Para além da responsabilidade nas alterações supracitadas, a testosterona e os seus metabolitos ativos, estão envolvidos no desenvolvimento dos caracteres secundários masculinos, tais como alteração da voz, distribuição pilosa, aumento da secreção das glândulas sebáceas na pele, modificações psicológicas e comportamentais e estímulo sexual. A testosterona intratesticular é também importante para a normal espermatogénese, pois em conjunto com a hormona folículo-estimulante (FSH), atua nas células de Sertoli e nos túbulos seminíferos, estimulando assim a produção de espermatozoides (Guimarães, Moura e Silva, 2014; Widmaier, Eric P., Raff, Hershel, Strang, 2013).

Os androgénios, nomeadamente a testosterona e os seus metabolitos ativos, têm a capacidade de estimular a secreção de eritropoietina a nível renal, aumentando assim a produção de eritrócitos, e exercem também efeitos anabólicos, como a estimulação do crescimento esquelético e muscular observado na puberdade (Guimarães, Moura e Silva, 2014; Widmaier, Eric P., Raff, Hershel, Strang, 2013).

3. Hipogonadismo masculino

O hipogonadismo masculino caracteriza-se pela incapacidade dos testículos produzirem níveis fisiológicos de testosterona e de realizarem a espermatogénese de forma eficiente, ou seja, de modo a que haja uma normal produção de espermatozoides, quantitativa e qualitativa. Esta condição tem origem em falhas no mecanismo do complexo hipotálamo-hipófise-testículos (Donatucci *et al.*, 2014; Guo *et al.*, 2016).

O hipogonadismo masculino pode dividir-se em dois tipos: o hipogonadismo primário e o hipogonadismo secundário (Guo *et al.*, 2016).

3.1. Hipogonadismo primário

A presente monografia está direcionada para o tratamento do hipogonadismo secundário, por isso, apenas será caracterizado, sem aprofundar, o tema hipogonadismo primário.

O hipogonadismo primário é principalmente caracterizado pelo acometimento dos testículos, o que leva a um declínio na produção de testosterona, bem como a uma deficiente espermatogénese e aumento dos níveis de gonadotrofinas devido, na maioria dos casos, a problemas congénitos (*ex: síndrome de Klinefelter*). Este tipo de hipogonadismo, para além de levar à deficiente espermatogénese, como acima referido, pode levar a problemas no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários na puberdade (engrossamento da voz, pelos púbicos e axilares, entre outros) e infertilidade (Bhasin *et al.*, 2010; Widmaier, Eric P., Raff, Hershel, Strang, 2013).

3.2. Hipogonadismo secundário

O envelhecimento da população a nível mundial tem levado a um aumento da percentagem de homens com idade avançada, conduzindo à crescente taxa de hipogonadismo

secundário. Os níveis de testosterona no homem tendem a decair com o envelhecimento, normalmente 1% a cada ano, a partir dos 35 anos, o que por norma leva ao desenvolvimento tardio desta condição. Nos EUA, a prevalência de hipogonadismo secundário em homens entre os 30 e os 79 anos, é de cerca de 5.6% (Araujo *et al.*, 2007; Kleier, 2014).

O hipogonadismo secundário é caracterizado pela diminuição das concentrações de testosterona na corrente sanguínea, diminuição da espermatogénese e possível diminuição dos níveis de gonadotrofinas, que podem estar relacionadas com anomalias congénitas, adquiridas, ou mesmo relacionadas com o envelhecimento normal (Bhasin *et al.*, 2010; Pan e Kovac, 2016), que serão debatidas nesta monografia.

4. Causas de hipogonadismo secundário

4.1. Deficiência de gonadotrofina congénita

A deficiência de gonadotrofina congénita está relacionada com uma deficiência na GnRH que, como já foi referido anteriormente, é segregada pelo hipotálamo e tem um papel preponderante no mecanismo de libertação da LH pela hipófise. Caso a LH não seja libertada para a corrente sanguínea, não haverá estimulação da produção de testosterona pelas células de Leydig (Widmaier, Eric P., Raff, Hershel, Strang, 2013). Esta deficiência é causada, em 60% dos casos, pelo *síndrome de Kallmann*, uma disfunção hormonal proveniente de defeitos embrionários no bulbo olfativo. Tendo em conta que é no epitélio nasal embrionário que têm origem os neurónios secretores de GnRH, a deficiência embrionária no bulbo olfativo leva a uma deficiente produção desta, e conseqüente diminuição da produção de testosterona (Balasubramanian, Ravikumar; Crowley, 2011).

4.2. Aumento das globulinas ligantes de hormonas sexuais (SHBG)

Nos homens saudáveis, cerca de 2% da testosterona presente no organismo existe na sua forma livre, ou seja, na sua forma não ligada. A restante porção encontra-se ligada, na sua maioria, à SHBG, e em menor quantidade a outras globulinas ligantes, como a albumina (Sternbach, 1998; Vermeulen, Verdonck e Kaufman, 1999).

A testosterona biodisponível, isto é, passível de entrar nas células e ativar os seus recetores, é a que não se encontra ligada à SHBG, nomeadamente a que se encontra na sua forma livre e a porção ligada à albumina. Uma vez que há um aumento proporcional de SHBG com o envelhecimento do homem, e tendo em conta a sua elevada afinidade para a testosterona e consequente inativação da sua forma biologicamente ativa, verifica-se uma diminuição dos níveis de testosterona biodisponível com o avanço da idade (Bhasin *et al.*, 2010; Widmaier, Eric P., Raff, Hershel, Strang, 2013).

4.3. Obesidade

A diminuição de testosterona relacionada com a idade, ou em indivíduos anteriormente saudáveis, varia interindividualmente, pois pode ser resultado de condições crónicas como a obesidade. A quantidade de tecido adiposo no homem, afeta a concentração de testosterona no soro, ao induzir a aromatização desta a estradiol. O aumento da concentração de estradiol, promove um *feedback* negativo no complexo hipotálamo-hipófise, cessando assim, a libertação de GnRH, e consequentemente, a libertação da LH, hormonas estas que, como referido na presente monografia, têm um papel fulcral na produção testicular da testosterona (Bassil, Alkaade e Morley, 2009; Mohr *et al.*, 2006). Assim, como será debatido mais à frente, a obesidade é considerada uma condição que leva ao hipogonadismo, e este leva à cada vez maior produção de tecido adiposo, tornando-se numa espécie de ciclo vicioso (Bassil, Alkaade e Morley, 2009; Mohr *et al.*, 2006).

4.4. Medicação

Medicamentos como corticoides (ex. prednisona e metilprednisolona), usados em tratamentos de doenças crónicas como a asma e artrite reumatoide, ao serem administrados em doses acima do limiar fisiológico, podem levar à inibição da síntese de GnRH pelo hipotálamo. Esta inibição de GnRH, cujo mecanismo não está totalmente esclarecido, induz o declínio dos níveis de testosterona no soro, aumentando o risco de hipogonadismo secundário de acordo com o supracitado no tópico “4.1. Deficiência de gonadotrofina congénita” (MacAdams, White e Chipps, 1986; Reid *et al.*, 1985).

A administração de doses acima do limiar fisiológico, de analgésicos opióides e certos agonistas dos recetores opióides μ , também inibem a síntese de GnRH no hipotálamo, podendo reduzir a testosterona presente no soro (Vuong *et al.*, 2010).

4.5. Danos na hipófise

Danos na hipófise provocados por traumatismos cranianos, hemorragias, tumores e cirurgias podem levar a deficiências hormonais, nomeadamente de gonadotrofinas (Schneider et al., 2007). A deficiência hormonal da LH e FSH leva à diminuição de produção de testosterona pelas células de Leydig e a uma menor taxa de espermatogénese pelas células de Sertoli, podendo desencadear hipogonadismo secundário e infertilidade, respetivamente (Schneider et al., 2007).

5. Diagnóstico de hipogonadismo secundário

O hipogonadismo secundário é uma condição maioritariamente associada à idade avançada dos homens. Esta condição é muitas vezes negligenciada pelos médicos e pelos próprios doentes, sendo subdiagnosticada e, conseqüentemente, indevidamente tratada (Bhasin e Matsumoto, 2010; Guo et al., 2016).

Para um correto diagnóstico é necessário a presença de sinais clínicos e sintomas que sugiram uma diminuição significativa de testosterona (Araujo et al., 2007; Bhasin e Matsumoto, 2010).

As manifestações associadas a deficiência androgénica nos homens são:

- Redução da libido;
- Disfunção erétil (incapacidade de conseguir ou manter uma ereção);
- Infertilidade/ diminuição da quantidade de esperma;
- Ginecomastia e/ou sensibilidade mamária;
- Falta de vitalidade/energia;
- Irritabilidade, falta de concentração, mau humor;
- Afrontamentos;
- Diminuição da massa muscular;
- Aumento massa gorda;
- Diminuição da densidade mineral óssea e/ou osteoporose;
- Alterações pilosas e da pele; (Bhasin e Matsumoto, 2010)

Um dos possíveis problemas do diagnóstico, com base nas manifestações supracitadas, é que grande parte delas estão associadas ao envelhecimento natural do homem, não sendo

específicas relativamente à deficiência androgénica, mas podendo levantar suspeitas para um possível declínio de testosterona (Bhasin *et al.*, 2010).

5.1. Escala *Aging Males' Symptoms* (AMS)

A AMS foi desenvolvida na Alemanha, em 1999, para responder à falta de uma escala padronizada a nível mundial, capaz de ajudar no diagnóstico de hipogonadismo secundário, medir a gravidade dos sintomas do envelhecimento e o seu impacto na qualidade de vida dos homens e avaliar as alterações ocorridas, antes e depois da terapia de reposição com androgénios, nomeadamente com testosterona (Badia e Herdman, 2001; Heinemann *et al.*, 1999, 2003).

Existem versões desta escala traduzidas em diversas línguas, inclusivamente em português (documento em Anexo: “**Anexo 2: Escala *Aging Males' Symptoms* (AMS)**”) (Heinemann *et al.*, 2003; Leungwattanakij, Lersithichai e Ratana-Olarn, 2003).

6. Diagnóstico laboratorial de hipogonadismo

Como foi referido anteriormente no ponto 4.2., intitulado “Aumento das globulinas ligantes de hormonas sexuais (SHBG)”, a testosterona encontra-se na sua forma livre, ligada à albumina e à SHBG e é segregada de acordo com o ritmo circadiano (período de aproximadamente 24 horas, sobre o qual se baseia o ciclo biológico da maioria dos seres vivos), atingindo níveis mais elevados durante a manhã e mais baixos durante a noite. Por este motivo, a concentração de testosterona no soro deve ser medida durante a manhã, necessitando de pelo menos duas baixas concentrações para ser validada a hipótese de hipogonadismo (Bhasin *et al.*, 2010; Bremner, Vitiello e Prinz, 1983; Sternbach, 1998; Vermeulen, Verdonck e Kaufman, 1999).

Na maioria dos casos, o diagnóstico laboratorial é feito pela deteção da testosterona total presente no soro, sendo os procedimentos utilizados: ensaios imunológicos e espetrometria de massa. Apesar dos ensaios imunológicos serem fidedignos e permitirem detetar os níveis de testosterona total, o método de eleição é a espetrometria de massa. (Bhasin e Matsumoto, 2010; Rosner *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2009).

Nos casos em que existem doenças/condições que afetem as normais concentrações de SHBG no soro, nomeadamente doenças hepáticas, vírus da imunodeficiência humana (HIV),

hipotireoidismo, entre outros, o procedimento correto é a medição da testosterona livre no soro pelo método da diálise de equilíbrio ou da testosterona biodisponível pelo método da precipitação de sulfato de amônia, pois a presença de níveis anormais de SHBG não permite a correta medição da testosterona total presente no soro (Bhasin *et al.*, 2010; Rosner *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2009).

Após o diagnóstico inicial de hipogonadismo, as concentrações de gonadotrofinas devem ser calculadas para distinguir a presença de hipogonadismo primário (elevadas concentrações de LH e de FSH) de hipogonadismo secundário (baixas concentrações de LH e FSH) (Bhasin *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2009).

7. Níveis de testosterona: o que considerar normal, o que considerar baixo?

Diferenciar o nível de testosterona normal de um nível baixo tem sido um dilema para os investigadores e comunidade científica, o que explica a dificuldade para determinar a prevalência atual de baixos níveis de testosterona na população masculina (Kleier, 2014; Lazarou, Reyes-vallejo e Morgentaler, 2006). Esta dificuldade está relacionada com a falta de homogeneidade e consenso acerca dos valores de referência usados pelos diferentes laboratórios e com os critérios de seleção do grupo de estudo para estabelecer esses valores (Kleier, 2014; Lazarou, Reyes-vallejo e Morgentaler, 2006). Um exemplo da discrepância entre laboratórios de referência, são as diferenças entre os valores de referência da *LabCorp* (348-1197 ng/dL) e da *Quest Diagnostics* (250-1100 ng/dL) (Kleier, 2014), e para além disso, como os intervalos usados para os valores ditos normais de testosterona são muito grandes, mesmo havendo um declínio brusco de testosterona num indivíduo, os valores poderiam continuar a estar dentro dos valores de referência, podendo induzir a um falso negativo (Sternbach, 1998).

Em relação à seleção do grupo de estudo para estabelecer os valores de referência da testosterona, foram testados homens predominantemente jovens e saudáveis, o que pode tornar difícil a interpolação para homens mais velhos e com alguns problemas de saúde (Kleier, 2014).

Outra condicionante, que pode levantar dúvidas em relação aos ditos níveis normais ou baixos de testosterona, é a evidência de que esses níveis na corrente sanguínea podem não estar diretamente correlacionados com sintomas em todos os homens, pois estes podem estar

abaixo dos valores de referência e não apresentarem qualquer sintoma e sentirem-se perfeitamente saudáveis (Kleier, 2014; Wang *et al.*, 2009).

8. Terapia de reposição com testosterona

A TRT foi aprovada em 1972 pela US Food and drug Administration (FDA) para o tratamento de homens com hipogonadismo. O principal objetivo da TRT é normalizar os níveis de testosterona no soro e, conseqüentemente, aliviar os sintomas associados à deficiência hormonal androgénica, promovendo e mantendo a qualidade de vida do homem (Donatucci *et al.*, 2014; Guo *et al.*, 2016).

Existem diferentes formas de administração para a TRT e a sua escolha deve ser apropriada, discutida e escolhida pelo profissional de saúde para cada doente e para a sua condição em especial. Fatores como eficácia, conveniência, custo e adesão à terapêutica devem estar presentes no momento da escolha entre os diferentes tipos de formulação no TRT (Wang *et al.*, 2009).

Os tipos de sistemas de libertação da TRT são:

- Agentes orais;
- Injeções intramusculares;
- Sistemas transdérmicos;
- Medicamentos sublinguais;
- Implantes subcutâneos;
- Intranasal; (Bhasin *et al.*, 2010; *FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products*, [s.d.]

9. Potenciais benefícios da TRT

9.1. Libido, função e performance sexual

A disfunção erétil é um problema comum relacionado com o envelhecimento do homem e hipogonadismo. Homens jovens necessitam de menores níveis de testosterona livre do que homens com idade avançada e/ou hipogonadismo, para obterem desejo sexual e ereção, visto

que a testosterona na sua forma livre está relacionada com a função erétil e com o orgasmo no homem (Bassil, 2011; Wang *et al.*, 2009).

Estudos efetuados indicam que homens com hipogonadismo beneficiam da TRT nos seus problemas relacionados com falta de desejo sexual e ereção, devido à reposição dos níveis de testosterona no soro (Jain, Rademaker e McVary, 2000; Steidle *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2000).

9.2. Densidade Mineral Óssea (DMO)

O hipogonadismo e o envelhecimento do homem podem levar ao aumento do aparecimento de osteoporose e fraturas, devido à diminuição dos níveis de testosterona circulantes e esta ter um papel fundamental na proteção e manutenção da DMO (Matsumoto, 2002; Wang *et al.*, 2009).

Resultados de estudos randomizados demonstram que a testosterona tem um papel fundamental ao aumentar a atividade dos osteoblastos e, ao ser aromatizada a estrogénios, reduz a atividade dos osteoclastos. Estes estudos demonstraram os benefícios de níveis normais de testosterona no soro do homem, protegendo e mantendo a DMO, mas mantem-se incerta a relação direta entre a concentração de testosterona e a taxa de fraturas em homens com hipogonadismo (Amory *et al.*, 2004; Michael *et al.*, 2005; Tracz *et al.*, 2006).

9.3. Composição corporal, massa muscular e massa gorda

A diminuição da testosterona no soro com o envelhecimento e/ou devido ao hipogonadismo leva a alterações corporais no homem, nomeadamente ao aumento da massa gorda e à diminuição da massa muscular e conseqüente perda de força, levando a limitações físicas (Hyde *et al.*, 2010; Krasnoff *et al.*, 2010).

A TRT tem demonstrado eficácia ao reduzir a morbidade associada às alterações corporais acima referidas, aumentando a massa muscular e diminuindo a massa gorda, mas não sendo certo o aumento da força muscular. Apesar das melhorias observadas nos estudos efetuados, são necessários mais estudos para corroborar esta eficácia, e concretamente, chegar a uma conclusão acerca do aumento da força associada ao aumento da massa muscular (Bassil, Alkaade e Morley, 2009; Srinivas-Shankar *et al.*, 2010; Steidle *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2000).

9.4. Qualidade de vida, energia e depressão

Homens com hipogonadismo tendem a experimentar sintomas característicos de uma depressão, depressão esta que tende a aparecer quando os níveis de testosterona biodisponível estão abaixo do normal (Barrett-Connor, Mühlen, Von e Kritz-Silverstein, 1999; Bassil, 2011).

O papel da TRT na qualidade de vida e depressão dos homens com hipogonadismo não está totalmente esclarecido, visto que existem estudos que apontam para o aumento de vitalidade e consequente bem-estar, enquanto que outros não demonstram qualquer benefício desta terapia. Devido a esta divergência de resultados, mais estudos controlados necessitam ser realizados para confirmar o aumento do bem estar, qualidade de vida e efeito antidepressivo da TRT (Kenny *et al.*, 2002; Wang *et al.*, 2000; Zarrouf *et al.*, 2009).

9.5. Função cognitiva

A diminuição dos níveis de testosterona, característicos no hipogonadismo e no envelhecimento, têm sido relacionados à perda de memória visual, verbal e espacial (Thilers, MacDonald e Herlitz, 2006).

No entanto, continua incerto se a TRT afeta a função cognitiva positivamente, devido à existência de estudos em que os resultados são divergentes.

Melhorias foram observadas na memória visual, verbal e nas funções cognitivas em geral, em homens com hipogonadismo tratados com testosterona, pensando-se que as causas destas melhorias sejam a aromatização da testosterona em estradiol, que poderá exercer efeitos protetores a nível cerebral (Bassil, Alkaade e Morley, 2009; Cherrier *et al.*, 2005, 2005; Moffat e Resnick, 2007; Thilers, MacDonald e Herlitz, 2006).

Em contrapartida, outros estudos não demonstraram qualquer associação entre a TRT e a melhoria da função cognitiva, da memória visual, verbal e espacial (Maki *et al.*, 2007; Yonker *et al.*, 2006).

Baixos níveis de testosterona têm sido associados a resultados negativos a nível cognitivo, particularmente em homens com hipogonadismo e envelhecidos, e, há evidências que a TRT seja benéfica nestes casos. Apesar disso, devido à divergência de resultados entre os estudos até agora realizados, serão necessários estudos controlados, com uma duração e tamanho de amostra adequados para corroborar essa conclusão (Basaria, 2014; Bassil, 2011).

10. Potenciais riscos da TRT

10.1. Eritrocitose

A eritrocitose, aumento anormal da produção de eritrócitos, é considerado um dos mais frequentes efeitos adversos da TRT. O aumento da concentração de testosterona no soro promove a eritropoiese ao estimular a medula óssea, a produção de eritropoietina e a inibição da hepcidina (proteína reguladora, que ao ser inibida aumenta a biodisponibilidade do ferro) (Bachman *et al.*, 2010; Coviello *et al.*, 2008; Shahani *et al.*, 2009).

Estudos demonstram que os homens sujeitos à TRT estão mais sujeitos a desenvolver eritrocitose, facto que também pode estar relacionado com a diminuição da *clearance* renal da testosterona em homens com idade superior a 60 anos (Calof *et al.*, 2005; Coviello *et al.*, 2008).

O aumento dos níveis de hemoglobina na corrente sanguínea, pode levar ao aumento da viscosidade sanguínea, o que conseqüentemente pode levar a problemas cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais (Coviello *et al.*, 2008; Shahani *et al.*, 2009).

Assim, tendo em conta o risco associado à TRT, hemogramas devem ser solicitados com periodicidade pelos profissionais de saúde que acompanham a TRT em homens com hipogonadismo, de modo a controlar possíveis fatores de risco e garantir que o hemograma se encontra dentro dos valores de referência (Bhasin *et al.*, 2010).

10.2. Próstata

A próstata é um tecido androgénio-dependente e os potenciais efeitos adversos da TRT neste órgão continuam a preocupar muitos profissionais de saúde. Até ao momento não existem evidências que possam concluir que a TRT aumente a probabilidade de se desenvolver cancro da próstata, apesar de que, em homens com hipogonadismo, o aumento dos níveis de testosterona no soro pode desencadear alterações no tecido prostático, e, em certas situações, potenciar o aumento do volume prostático, condição denominada hiperplasia benigna da próstata (HBP) (Bassil, Alkaade e Morley, 2009; Khera, 2015; Roddam *et al.*, 2008).

10.3. Próstata: Hiperplasia benigna da próstata (HBP)

Com o envelhecimento, alguns homens tendem a sentir sintomas de HBP, na sua maioria sintomas do trato urinário inferior (STUI), como dificuldade em urinar, provocados pelo

aumento do volume prostático e consequente obstrução do canal urinário (Bassil, 2011; Guo et al., 2016; Khera, 2015).

Tendo em conta a relação entre o crescimento prostático e a concentração de testosterona no soro, estudos demonstraram que a TRT leva a um aumento do volume da próstata e, em certas situações, a um ligeiro aumento dos níveis do antigénio prostático específico (PSA), originando ou piorando os STUI (Guo et al., 2016; Hsing, Reichardt e Stanczyk, 2002; Khera et al., 2011; Kleier, 2014).

Assim, a TRT é considerada segura em homens portadores de HBP com STUI ligeiros a moderados, mas continua a ser aconselhável a sua monitorização por parte dos profissionais de saúde que os acompanham, para evitar o agravamento da sua situação. Em homens com STUI graves, a TRT está contraindicada, pois mesmo um aumento quase insignificante do volume prostático pode acentuar os sintomas obstrutivos (Bhasin et al., 2010).

10.4. Próstata: Cancro da próstata

Uma das preocupações dos profissionais de saúde relacionada com a TRT era a sua relação com o aumento do risco de desenvolver cancro da próstata. Como referido anteriormente, a próstata é um tecido androgénio-dependente, no entanto, não se verifica aumento do risco de desenvolver este tipo de tumor com o aumento das concentrações de testosterona no soro (Calof et al., 2005; Coward, Simhan e Carson, 2009; Khera et al., 2014; Roddam et al., 2008).

Apesar de não existir relação entre a TRT e o aumento do risco de se desenvolver o cancro da próstata, é inequívoco que a testosterona pode ter um papel preponderante no agravamento dos sintomas em homens com cancro da próstata localizado ou metastizado. (Bassil, Alkaade e Morley, 2009)

Uma das explicações mais plausível e aceite para esta situação tem a ver com a extrema sensibilidade deste tipo de cancros relativamente às alterações de concentração da testosterona. Quando o seu nível é muito baixo no soro, qualquer mudança é significativa. No entanto, parece ser praticamente insensível quando as concentrações no soro estão elevadas, devido à possível saturação dos recetores androgénicos (Bassil, Alkaade e Morley, 2009; Khera e Lipshultz, 2007; Khera et al., 2011, 2014).

Durante a TRT, como supracitado, pode existir um ligeiro aumento do PSA. O aumento deste antigénio específico, por norma, leva à realização de exames, como biópsias, para averiguar da presença de cancro. Deve salientar-se que o aumento deste antigénio específico não está apenas associado a doenças malignas mas também a prostatites e à HBP (Hsing, Reichardt e Stanczyk, 2002; Khera *et al.*, 2011; Kobayashi, Nukui e Morita, 2008).

A TRT está desaconselhada a homens com hipogonadismo diagnosticados com cancro da próstata localizado ou metastizado, devido aos motivos acima descritos, e, em homens com hipogonadismo com historial de cancro da próstata, deverão ser realizados estudos meticulosos antes de serem sujeitos à TRT, de modo a garantir que não existem de resíduos tumorais (Khera e Lipshultz, 2007; Khera, 2015).

Apesar de não existirem dados convincentes que apontem para a relação entre a TRT e o cancro da próstata, serão necessários estudos controlados com duração e tamanho de amostra adequados, para excluir, de vez, a ligação TRT-cancro da próstata (Khera, 2015).

10.5. Sistema cardiovascular

Os riscos a nível cardiovascular da TRT continuam incertos devido à falta de estudos adequados e à sua própria incongruência para se poder inferir acerca da segurança desta terapia.

Ensaio clínicos determinaram que a TRT pode levar ao decaimento das concentrações de HDL (High Density Lipoprotein) no soro, o que pode desencadear um efeito nefasto a nível cardiovascular, devido à associação de baixos níveis de HDL com o aparecimento de aterosclerose e risco de doenças cardiovasculares (Basaria, 2014; Bassil, 2011; Guo *et al.*, 2016).

Outros estudos observacionais concluíram que o aumento do risco de problemas cardíacos se devia a homens que comesçassem a TRT com idade superior a 65 anos ou a homens com problemas cardiovasculares pré-existentes, nomeadamente doença arterial coronária (*FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products*, [s.d.]; Vigen *et al.*, 2013).

A FDA, após revisão de diversos estudos, concluiu que não existem evidências de que as diferentes formas de TRT aprovadas aumentem o risco de doenças cardiovasculares em homens saudáveis, e que os profissionais de saúde devem discutir com os seus doentes quaisquer preocupações, e aconselhá-los a não pararem o tratamento, a menos que os riscos

da TRT ultrapassem os benefícios (*FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products*, [s.d.]).

Como não existem estudos que convirjam para a mesma direção e sejam concordantes, é importante a realização de mais estudos para investigar os possíveis efeitos nefastos da TRT a nível cardiovascular (Guo *et al.*, 2016).

10.6. Apneia obstrutiva do sono

Com o crescimento da utilização da TRT, relações entre esta terapia e a apneia obstrutiva do sono têm sido observadas através de diversos estudos. O mecanismo não está esclarecido, mas pensa-se estar associado à capacidade da testosterona afetar os centros respiratórios (Basaria, 2014; Liu *et al.*, 2003).

Devido a estes resultados, os profissionais de saúde devem desaconselhar a TRT em homens com histórico de apneia obstrutiva do sono, como medida preventiva, enquanto não houver a realização de mais estudos para inferir da segurança da TRT nesta condição (Basaria, 2014; Bhasin e Matsumoto, 2010).

11. Novas perspetivas para a TRT e abuso de testosterona como anabolizante

A TRT foi aprovada pela FDA apenas para homens que possuam deficiência nos seus níveis de testosterona no soro, e que tenham experienciado sintomas relacionados com baixos níveis deste androgénio. Apesar disto, em vários países do globo, nomeadamente nos EUA, a TRT tem sido fortemente publicitada pelos meios de comunicação social, demonstrando que esta combate o envelhecimento, o mau humor, o cansaço, o excesso de peso e restabelece o apetite e a performance sexual, bem como rejuvenesce e traz de novo a virilidade desejada por homens envelhecidos e desportistas, nomeadamente fisiculturistas e halterofilistas. Esta pressão dos meios de comunicação social levou a que nos últimos anos o número de homens sujeitos à TRT tenha quadruplicado, sem que estes, em muitos dos casos, tenham algum tipo de sintoma que demonstre a necessidade deste tipo de terapia, e sem que estejam cientes dos possíveis efeitos adversos para a sua saúde. Assim, a TRT passou de um tratamento para pessoas com deficiências hormonais, para um estilo de vida, que nas últimas décadas em países

como os EUA e Canadá tem um mercado de dois bilhões de dólares anuais.(Handelsman, 2013, 2015; Khera, 2015; Kleier, 2014; Layton *et al.*, 2014).

11.1. Questões desportivas e estéticas

Segundo a *American College of Sports of Medicine*, a administração de esteroides anabolizantes, grupo no qual se inclui a testosterona, é usada para melhorar o desempenho, força e crescimento muscular em homens com ou sem experiência no campo do halterofilismo e fisiculturismo, entre outras modalidades. Dentro da legalidade ou não, é sabido que atletas destas modalidades usam testosterona em níveis suprafisiológicos para aumentar exponencialmente os seus ganhos e *performance* com ou sem monitorização por parte de profissionais de saúde (Hartgens e Kuipers, 2004; Veras *et al.*, 2015).

O “não querer envelhecer”, os ideais de beleza e o bombardeamento de corpos esculturais pelos meios de comunicação social dos países ocidentais nos últimos anos, tem levado a uma insatisfação por parte dos homens de todas as faixas etárias em relação ao seu corpo. Essa insatisfação e o desejo de encontrar a fonte da juventude ou de ter um corpo musculado e tonificado, tem levado ao abuso da TRT e de esteroides anabolizantes, nomeadamente a testosterona, por parte da população masculina, mesmo quando estes tratamentos não são necessários, ou seja, quando os níveis de testosterona no sangue se encontram normais. É estimado que nos países ocidentais, 1 a 5% dos homens tenham usado esteroides anabolizantes pelo menos uma vez na vida (Björk, Skårberg e Engström, 2013; Goldfield, Blouin e Woodside, 2006; Kanayama, Hudson e Pope, 2010; Murray *et al.*, 2012).

Em ambos os tipos de casos acima referidos, as doses suprafisiológicas de testosterona apresentam riscos para o homem, podendo trazer complicações graves a nível fisiológico e psicológico para a saúde masculina, algumas delas já referidas nesta monografia no tópico “10. Potenciais riscos da TRT”, como problemas cardiovasculares, problemas da próstata, distúrbios do sono, mas também agressividade e problemas hepáticos. Outras complicações inerentes ao uso de doses suprafisiológicas de testosterona são a redução do tamanho testicular e azoospermia, e conseqüente compromisso da fertilidade masculina devido à *down-regulation* das gonadotrofinas LH e FSH no complexo hipotálamo-hipófise. Esta *down-regulation* é originada pelo aumento da concentração da testosterona no soro, o que leva à diminuição ou cessação da produção da testosterona nos testículos pelas células de Leydig e cessação da espermatogénese nas células de Sertoli e túbulos seminíferos e devido à aromatização da

testosterona a estradiol nos tecidos musculares e adiposos. Sendo assim, é importante a cuidadosa prescrição e utilização da TRT e de esteroides, por parte dos profissionais de saúde e da população masculina, de modo a evitar reações adversas na saúde do homem (Basaria, Wahlstrom e Dobs, 2001; Guimarães, Moura e Silva, 2014; Widmaier, Eric P., Raff, Hershel, Strang, 2013).

12. Conclusão

A TRT tem demonstrado benefícios e um aumento da qualidade de vida em homens com hipogonadismo, mas a existência de resultados ambíguos e a falta de estudos concordantes e que convirjam para as mesmas conclusões em relação aos possíveis benefícios e riscos da TRT continuam a ser grandes problemas para os profissionais de saúde no momento da prescrição desta terapêutica e para os próprios doentes no momento da decisão de avançar para o tratamento. Devido a esta questão, será necessário a realização de estudos controlados, com uma duração e tamanho de amostra adequados, para se poder inferir sobre os reais benefícios e riscos desta terapia, e esta poder ser usada e aproveitada na sua plenitude no tratamento do hipogonadismo.

A monitorização durante a TRT é um fator fulcral para avaliar a eficácia e a possível toxicidade do tratamento. Caso os riscos ultrapassem os benefícios ou existam sintomas nefastos para o doente, os profissionais de saúde devem descontinuar o tratamento para preservar a saúde deste.

É do interesse da população em geral e dos profissionais de saúde que esta tendência de prescrição e utilização irracional de testosterona nas suas diversas formas, tanto em TRT como na forma de esteroide anabolizante, seja controlada para não se tornar um grave problema de saúde pública a nível mundial. Para tal, é necessário que os profissionais de saúde analisem cada caso, de modo a assegurar que haja uma verdadeira necessidade de prescrição desta hormona androgénica para o tratamento do hipogonadismo.

13. Referências Bibliográficas

- AMORY, John K; WATTS, Nelson B; EASLEY, Kirk A; SUTTON, Paul R; ANAWALT, Bradley D; MATSUMOTO, Alvin M; BREMNER, William J; TENOVER, Lisa J. - Exogenous Testosterone or Testosterone with Finasteride Increases Bone Mineral Density in Older Men with Low Serum Testosterone. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 89:2 (2004) 503–510.
- ARAUJO, Andre B; O'DONNELL, Amy B; BRAMBILLA, Donald J; SIMPSON, William B; LONGSCOPE, Christopher; MCKINLAY, John B - Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: Estimates from the Massachusetts male aging study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 89:12 (2004) 5920–5926.
- ARAUJO, Andre B; ESCHE, Gretchen R; KUPELIAN, Varant; O'DONNELL, Amy B, TRAVISON, Thomas G; WILLIAMS, Rachel E; CLARK, Richard V; MCKINLAY, John B. - Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 92:11 (2007) 4241–4247.
- BACHMAN, Eric; FENG, Rui; TRAVISON, Thomas; LI, Michelle; OLBINA, Gordana; OSTLAND, Vaughn; ULLOOR, Jagadish; ZHANG, Anqi; BASARIA, Shehzad; GANZ, Tomas; WESTERMAN, Mark - Testosterone suppresses hepcidin in men: A potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 95:10 (2010) 4743–4747.
- BADIA, Xavier; HERDMAN, Michael - The importance of health-related quality-of-life data in determining the value of drug therapy. **Clinical Therapeutics**. 23:1 (2001) 168–175.
- BALASUBRAMANIAN, RAVIKUMAR; CROWLEY, William F. Jr - Isolated GnRH deficiency: a disease model serving as a unique prism into the systems biology of the GnRH neuronal network. **Molecular and cellular endocrinology**. 346:1-2 (2011) 4–12.
- BARRETT-CONNOR, Elizabeth; MÜHLEN, Denise G. VON; KRITZ-SILVERSTEIN, Donna - Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: The Rancho Bernardo study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 84:2 (1999) 573–577.
- BASARIA, S.; WAHLSTROM, J. T.; DOBS, A. S. - Clinical review 138: Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 86:11 (2001) 5108–5117.
- BASARIA, Shehzad - Male hypogonadism. **The Lancet**. 383:9924 (2014) 1250–1263.
- BASSIL, Nazem - Late-Onset Hypogonadism. **Medical Clinics of North America**. 95:3 (2011) 507–523.
- BASSIL, Nazem; ALKAADE, Saad; MORLEY, John E. - The benefits and risks of testosterone replacement therapy: A review. **Therapeutics and Clinical Risk Management**. . ISSN 11766336. 5:1 (2009) 427–448. doi: 10.2147/TCRM.S3025.
- BHASIN, Shalender; CUNNINGHAM, Glenn R.; HAYES, Frances J.; MATSUMOTO, Alvin M.; SNYDER, Peter J.; SWERDLOFF, Ronald S.; MONTORI, Victor M. - Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 95:6 (2010) 2536–2559.
- BHASIN, Shalender; MATSUMOTO, Alvin M. - The Hormone Foundation 's Patient Guide to Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. June (2010) 0–2.
- BJÖRK, Tabita; SKÅRBERG, Kurt; ENGSTRÖM, Ingemar - Eating disorders and anabolic androgenic steroids in males - similarities and differences in self-image and psychiatric symptoms. **Substance abuse treatment, prevention, and policy**. 8:2013) 30.
- BREMNER, W. J.; VITIELLO, M. V.; PRINZ, P. N. - Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 56:6 (1983) 1278–1281.
- CALOF, Olga M.; SINGH, Atam B.; LEE, Martin L.; KENNY, Anne M.; URBAN, Randall J; TENOVER, Joyce L.; BHASIN, Shalender - Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**. 60:11 (2005) 1451–1457.

CHERRIER, M. M.; MATSUMOTO, Alvin M.; AMORY, John K.; ASTHANA, S. - Testosterone improves spatial memory in men with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. **Neurology**. 64:12 (2005) 2063–2068.

CHERRIER, M. M.; MATSUMOTO, Alvin M.; AMORY, John K.; AHMED, S.; BREMNER, W.; PESKIND, E. R.; RASKIND, M.; JOHNSON, M.; CRAFT, S. - The role of aromatization in testosterone supplementation: effects on cognition in older men. **Neurology**. 64:2005) 290–296.

COVIELLO, Andrea D.; KAPLAN, Beth; LAKSHMAN, Kishore M.; CHEN, Tai; SINGH, Atam B.; BHASIN, Shalender - Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 93:3 (2008) 914–919.

COWARD, Robert Matt; SIMHAN, Jay; CARSON, Culley C. - Prostate-specific antigen changes and prostate cancer in hypogonadal men treated with testosterone replacement therapy. **BJU International**. 103:9 (2009) 1179–1183.

DONATUCCI, Craig; CUI, Zhanglin; FANG, Yun; MURAM, David. - Long-term treatment patterns of testosterone replacement medications. **The journal of sexual medicine**. 11:8 (2014) 2092–9.

FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products - [Em linha] [Consult. 3 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm383904.htm>.

GOLDFIELD, Gary S.; BLOUIN, Arthur G.; WOODSIDE, D. Blake - Body image, binge eating, and bulimia nervosa in male bodybuilders. **Canadian Journal of Psychiatry**. 51:3 (2006) 160–168.

GUIMARÃES, Serafim; MOURA, Daniel; SILVA, Patrício Soares Da - **Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: manual de farmacologia e farmacoterapia**. 6ª. ed. Porto : Porto Editora, 2014. ISBN 9789720017949.

GUO, Changcheng; GU, Wenyu; LIU, Min; PENG, Bo; YAO, Xudong; YANG, Bin; ZHENG, Junhua - Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. **Experimental and Therapeutic Medicine**. 11:3 (2016) 853–863.

HANDELSMAN, David J. - Global trends in testosterone prescribing, 2000–2011: Expanding the spectrum of prescription drug misuse. **Medical Journal of Australia**. 199:8 (2013) 548–551.

HANDELSMAN, David J. - Irrational exuberance in testosterone prescribing: When will the bubble burst? **Medical Care**. 53:9 (2015) 743–745.

HARTGENS, Fred; KUIPERS, Harm - Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. **Sports Medicine**. 34:8 (2004) 513–554.

HEINEMANN, L. A. J.; ZIMMERMANN, T.; VERMEULEN, A.; THIEL, C.; HUMMEL, W. - A new 'aging males' symptoms' rating scale. **The Aging Male**. 2:2 (1999) 105–114.

HEINEMANN, Lothar A J.; SAAD, Farid; ZIMMERMANN, Thomas; NOVAK, Annoesjka; MYON, ERIC; BADIA, Xavier; POTTHOFF, Peter; T'SJOEN, Guy; PÖLLÄnen, Pasi; GONCHAROW, Nikolai P.; KIM, Sehyun; GIROUDET, Christelle - The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. **Health and quality of life outcomes**. 1:15 (2003).

HSING, A W.; REICHARDT, J. K.; STANCZYK, F. Z. - Hormones and prostate cancer: current perspectives and future directions. **Prostate**. 52:3 (2002) 213–235.

HYDE, Zoe; ALMEIDA, Osvaldo P.; HANKEY, Graeme J.; MCCAUL, Kieran A.; CHUBB, S. A. Paul; YEAP, Bu B. - Low free testosterone predicts frailty in older men: The health in men study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 95:7 (2010) 3165–3172.

JAIN, P.; RADEMAKER, A. W.; MCVARY, K. T. - Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis. **The Journal of urology**. 164:2 (2000) 371–375.

KANAYAMA, Gen; HUDSON, James I.; POPE, Harrison G. - Illicit anabolic-androgenic steroid use. **Hormones and Behavior**. 58:1 (2010) 111–121.

KENNY, Anne M.; BELLANTONIO, Sandra; GRUMAN, Cynthia A.; ACOSTA, Ruben D.; PRESTWOOD, Karen M - Effects of transdermal testosterone on cognitive function and health perception in older men with low bioavailable testosterone levels. **Journal of Gerontology**. 57:5 (2002) M321–M325.

- KHERA, Mohit; BHATTACHARYA, Rajid K.; BLICK, Gary; KUSHNER, Harvey; NGUYEN, Dat; MINER, Martin M. - Changes in prostate specific antigen in hypogonadal men after 12 months of testosterone replacement therapy: Support for the prostate saturation theory. **Journal of Urology**. 186:3 (2011) 1005–1011.
- KHERA, Mohit; CRAWFORD, David; MORALES, Alvaro; SALONIA, Andrea; MORGENTALER, Abraham - A New Era of Testosterone and Prostate Cancer: From Physiology to Clinical Implications. **European Urology**. 65:1 (2014) 115–123.
- KHERA, Mohit - Controversies in testosterone supplementation therapy. **Asian journal of andrology**. 17:2 (2015) 175–176.
- KHERA, Mohit; LIPSHULTZ, Larry I. - The role of testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. **The Urologic clinics of North America**. 34:4 (2007) 549–53.
- KLEIER, Jo Ann - Testosterone therapy: the new drug seekers. **Urologic nursing**. 99:3 (2014) 835–842.
- KOBAYASHI, Minoru; NUKUI, Akinori; MORITA, Tatsuo - Serum PSA and percent free PSA value changes after antibiotic treatment: A diagnostic method in prostate cancer suspects with asymptomatic prostatitis. **Urologia Internationalis**. 80:2 (2008) 186–192.
- KRASNOFF, Joanne B.; BASARIA, Shehzad; PENCINA, Michael J.; JASUJA, Guneet K.; VASAN, Ramachandran S.; ULLOOR, Jagadish; ZHANG, Anqi; COVIELLO, Andrea; KELLY-HAYES, Margaret; D'AGOSTINO, Ralph B.; WOLF, Philip A.; BHASIN, Shalender; MURABITO, JOANNE M. - Free testosterone levels are associated with mobility limitation and physical performance in community-dwelling men: The framingham offspring study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 95:6 (2010) 2790–2799.
- LAYTON, J. Bradley; LI, Dongmei; MEIER, Christoph R.; SHARPLESS, Julie L.; JICK, Susan S.; BROOKHART, M. Alan - Testosterone lab testing and initiation in the United Kingdom and the United States, 2000 to 2011. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 99:3 (2014) 835–842.
- LAZAROU, Stephen; REYES-VALLEJO, Luis; MORGENTALER, Abraham - Wide variability in laboratory reference values for serum testosterone. **Journal of Sexual Medicine**. 3:6 (2006) 1085–1089.
- LEUNGWATTANAKIJ, Somboon; LERSITHICHAI, Panuwat; RATANA-OLARN, Krisda - The Aging Male's Symptoms rating scale: cultural and linguistic validation into English. **Journal of the Medical Association of Thailand**. 86:12 (2003) 1106–1115.
- LIU, Peter Y.; YEE, Brendon; WISHART, Susan M.; JIMENEZ, Mark; JUNG, Dae Gun; GRUNSTEIN, Ronald R.; HANDELSMAN, David J. - The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 88:8 (2003) 3605–3613.
- MACADAMS, M. R.; WHITE, R. H.; CHIPPS, B. E. - Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. **Ann Intern Med**. 104:5 (1986) 648–651.
- MAKI, Pauline M.; ERNST, Monique; LONDON, Edythe D.; MORDECAI, Kristen L.; PERSCHLER, Pamela; DURSO, Samuel C.; BRANDT, Jason; DOBS, Adrian; RESNICK, Susan M. - Intramuscular testosterone treatment in elderly men: evidence of memory decline and altered brain function. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 92:11 (2007) 4107–4114.
- MANNI, A.; PARDRIDGE, W. M.; CEFALU, W.; NISULA, B. C.; BARDIN, C. W.; SANTNER, S. J.; SANTEN, R. J. - Bioavailability of albumin-bound testosterone. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 61:4 (1985) 705–710.
- MATSUMOTO, Alvin M. - Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**. 57:2 (2002) M76–M99.
- MICHAEL, Husheem; HÄRKÖNEN, Pirkko L.; VÄÄNÄNEN, H. Kalervo; HENTUNEN, Teuvo A. - Estrogen and testosterone use different cellular pathways to inhibit osteoclastogenesis and bone resorption. **Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**. 20:12 (2005) 2224–2232.
- MOFFAT, Scott D.; RESNICK, Susan M. - Long-term measures of free testosterone predict regional cerebral blood flow patterns in elderly men. **Neurobiology of Aging**. 28:6 (2007) 914–920.

- MOHR, Beth A.; BHASIN, Shalender; LINK, Carol L.; O'DONNELL, Amy B.; MCKINLAY, John B. - The Effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. **European Journal of Endocrinology**. 155:3 (2006) 443–452.
- MURRAY, Stuart B.; RIEGER, Elizabeth; HILDEBRANDT, Tom; KARLOV, Lisa; RUSSELL, Janice; BOON, Evelyn; DAWSON, Robert T.; TOUYZ, Stephen W. - A comparison of eating, exercise, shape, and weight related symptomatology in males with muscle dysmorphia and anorexia nervosa. **Body Image**. 9:2 (2012) 193–200.
- PAN, Michael M.; KOVAC, Jason R. - Beyond testosterone cypionate: evidence behind the use of nandrolone in male health and wellness. **Translational andrology and urology**. 5:2 (2016) 213–9.
- PERLS, Thomas; HANDELSMAN, David J. - Disease mongering of age-associated declines in testosterone and growth hormone levels. **Journal of the American Geriatrics Society**. 63:4 (2015) 809–811.
- REID, I.; IBBERTSON, H. K.; FRANCE, J.; PYBUS, J. - Plasma testosterone concentrations in asthmatic men treated with glucocorticoids. **British Medical Journal**. 291:6495 (1985) 574.
- RODDAM, Andrew W.; ALLEN, Naomi E.; APPLEBY, Paul; KEY, Timothy J. - Endogenous sex hormones and prostate cancer: A collaborative analysis of 18 prospective studies. **Journal of the National Cancer Institute**. 100:3 (2008) 170–183.
- ROSNER, William; AUCHUS, Richard J.; AZZIZ, Ricardo; SLUSS, Patrick M.; RAFF, Hershel - Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An endocrine society position statement. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 92:2 (2007) 405–413.
- SCHNEIDER, Harald J.; KREITSCHMANN-ANDERMAHR, Ilonka; GHIGO, Ezio; STALLA, Günter Karl; AGHA, Amar - Hypothalamopituitary Dysfunction Following Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Jama**. 289:12 (2007) 1429–1438.
- SHAHANI, S.; BRAGA-BASARIA, M.; MAGGIO, M.; BASARIA, S. - Androgens and erythropoiesis: past and present. **Journal of Endocrinological Investigation**. 32:8 (2009) 704–716.
- SRINIVAS-SHANKAR, Upendram; ROBERTS, S.; CONNOLY, M.; O'CONNEL, M.; ADAMS, J. - 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. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**. 95:2 (2010) 639–50.
- STEIDLE, Christopher; SCHWARTZ, S.; JACOBY, K.; SEBREE, T.; SMITH, T. BACHAND, R. - AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 88:6 (2003) 2673–2681.
- STERNBACH, Harvey - Age-associated testosterone decline in men: Clinical issues for psychiatry. **American Journal of Psychiatry**. 155:10 (1998) 1310–1318.
- THILERS, Petra P.; MACDONALD, Stuart W. S.; HERLITZ, Agneta - The association between endogenous free testosterone and cognitive performance: A population-based study in 35 to 90 year-oldmen and women. **Psychoneuroendocrinology**. 31:5 (2006) 565–576.
- TRACZ, Michal J.; SIDERAS, Kostandinos; BOLOÑA, Enrique R.; HADDAD, Rudy M.; KENNEDY, Cassie C.; URAGA, Maria V.; CAPLES, Sean M., ERWIN, Patricia J.; MONTORI, Victor M. - Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 91:6 (2006) 2011–6.
- TRAVISON, Thomas G.; ARAUJO, Andre B.; KUPELIAN, Varant; O'DONNELL, Amy B.; MCKINLAY, John B. - The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 92:2 (2007) 549–555.
- VERAS, K.; SILVA-JUNIOR, F.; LIMA-SILVA, A.; DE-OLIVEIRA, F. PIRES, F. - Impaired Physical Performance and Clinical Responses after a Recreational Bodybuilder's Self-Administration of Steroids: A Case Report. 33:3 (2015) 209–13.
- VERMEULEN, Alex; VERDONCK, Lieve; KAUFMAN, Jean M. - A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 84:10 (1999) 3666–3672.

VIGEN, R.; O'DONNELL, C.; BARÓN, A.; GRUNWALD, G.; MADDOX, T. - Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels. **Jama**. 310:17 (2013) 1829.

VUONG, Cassidy; VAN UUM, Stan; O'DELL, Laura E.; LUTFY, Kabirullah; FRIEDMAN, Theodore C. - The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. **Endocrine Reviews**. 31:1 (2010) 98–132.

WANG, Christina; SWERDLOFF, Ronald S.; IRANMANESH, Ali; DOBS, Adrian; SNYDER, Peter J.; CUNNINGHAM, Glenn; MATSUMOTO, Alvin M.; WEBER, Thomas; BERMAN, Nancy - Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 85:8 (2000) 2839–2853.

WANG, Christina; NIESCHLAG, Eberhard; SWERDLOFF, Ronald; BEHRE, Hermann M.; HELLSTROM, Wayne J.; GOOREN, Louis J.; KAUFMAN, Jean M.; LEGROS, Jean Jacques; LUNENFELD, Bruno; MORALES, Alvaro; MORLEY, John E.; SCHULMAN, Claude; THOMPSON, Ian M.; WEIDNER, Wolfgang; WU, Frederick C. W. - Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. **European Urology**. 55:1 (2009) 121–130.

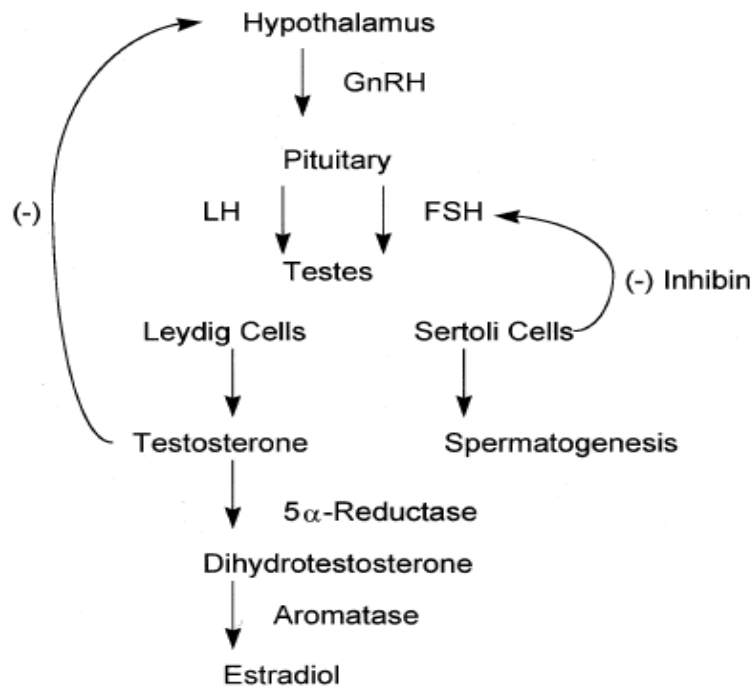
WETSEL, W. C.; VALENÇA, M. M.; MERCHENTHALER, I.; LIPOSITS, Z.; LOPEZ, F. J.; WEINER, R. I.; MELLON P. L.; NEGRO-VILAR, A. - Intrinsic pulsatile secretory activity of immortalized luteinizing hormone-releasing hormone-secreting neurons. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 89:9 (1992) 4149–53.

WIDMAIER, ERIC P., RAFF, HERSHEL, STRANG, Kevin T. - **Fisiologia humana: os mecanismos das funções corporais**. 12^a. ed. Lisboa : Guanabara, 2013. ISBN 9788527719308.

YONKER, Julie E.; ERIKSSON, Elias; NILSSON, Lars; HERLITZ, Agneta- Negative association of testosterone on spatial visualization in 35 to 80 year old men. **Cortex**. 42:3 (2006) 376–386.

ZARROUF, Fahd Aziz; ARTZ, Steven; GRIFFITH, James; SIRBU, Cristian; KOMMOR, Martin - Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. **Journal of psychiatric practice**. 15:4 (2009) 289–305.

14. Anexos



^a GnRH=gonadotropin-releasing hormone, LH=luteinizing hormone, FSH=follicle-stimulating hormone, (-)=inhibition.

Anexo I: Produção de testosterona no complexo hipotálamo-hipófise (Sternbach, 1998)

Quais dos seguintes sintomas se aplicam neste momento ao seu caso pessoal? Por favor assinale o quadrado apropriado para cada sintoma. Para os sintomas que não se aplicam ao seu caso, por favor assinale o quadrado "nenhum".

Sintomas:	multissímo				
	nenhum	ligeiro	moderado	grave	grave
	-----	-----	-----	-----	-----
Pontuação =	1	2	3	4	5
1. Declínio da sua sensação de bem estar geral (estado geral de saúde, sensação subjectiva).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Dores nas articulações e dores musculares, (dor na base das costas, dor nas articulações, dor num membro, dores de costas em geral).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Sudação excessiva (episódios inesperados/súbitos de sudação, afrontamentos independentes de esforço).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Problemas de sono (dificuldades em adormecer, dificuldades em dormir toda a noite, acordar cedo e sentir-se cansado, sono agitado, insónia).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Aumento da necessidade de dormir, sentir-se frequentemente cansado.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Irritabilidade (sentir-se agressivo, facilmente perturbado com pequenas coisas, com humor instável).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Nervosismo (tensão interior, agitação, sentir-se desassossegado).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ansiedade (sentimento de pânico).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Exaustão física/Falta de vitalidade (diminuição geral de performance, actividade reduzida, falta de interesse em actividades de lazer, sensação de produzir menos, de alcançar menos, de ter de se forçar para empreender actividades).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Diminuição da força muscular (sensação de fraqueza).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Estado de espírito depressivo (sentir-se em baixo, triste, a belra das lágrimas, com falta de energia, alterações de humor, sensação de que nada vale a pena).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Sensação de que já passou o seu ponto máximo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Sentir-se esgotado/sentir que chegou ao ponto mais baixo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Diminuição do crescimento da barba.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Diminuição da capacidade/frequência do desempenho sexual..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Diminuição do número de erecções matinais.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Diminuição do desejo sexual/do libido (ausência de prazer no sexo, ausência de desejo de relações sexuais).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tem mais alguns sintomas importantes?	Sim.....	<input type="checkbox"/>	Não.....	<input type="checkbox"/>	
Se sim, por favor descreva-os					
Muito obrigada pela sua colaboração					

Anexo 2: Escala *Aging Males' Symptoms* (AMS) (Heinemann et al., 2003)