



UNICEPLAC

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC

Curso de Medicina

Trabalho de Conclusão de Curso

**HIPOGONADISMO DE INÍCIO TARDIO: TERAPIA DE
REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA**

Gama-DF
2021

JOSÉ MATHEUS DANTAS MENDES

**HIPOGONADISMO DE INÍCIO TARDIO: TERAPIA DE
REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA**

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof Dr. Leopoldo Penteadou Nucci da Silva.

Coorientador: Dr. Alaim Teixeira de Melo Souvestre.

Gama-DF

2021

M538h

Mendes, José Matheus Dantas.
Hipogonadismo de início tardio: terapia de reposição de
testosterona. / José Matheus Dantas Mendes. – 2021.

41 p. il : color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Centro
Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos -
UNICEPLAC, Curso de Medicina, Gama-DF, 2021.

Orientação: Prof. Esp. Leopoldo Penteado Nucci da
Silva.

1. Hipogonadismo. 2. Terapia. 3. Testosterona.

JOSÉ MATHEUS DANTAS MENDES

**HIPOGONADISMO DE INÍCIO TARDIO: TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE
TESTOSTERONA**

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof Dr. Leopoldo Penteado Nucci da Silva.

Coorientador: Dr. Alaim Teixeira de Melo Souvestre.

Gama, 17 de Junho de 2021.

Banca Examinadora

Prof Esp. Leopoldo Penteado Nucci da Silva.
Orientador

Prof. Ms. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

Prof. Ms. Flávio José Dutra de Moura
Examinador

RESUMO

O hipogonadismo de início tardio (HIT) é uma condição resultante da diminuição da função testicular e dos níveis séricos de testosterona devido ao envelhecimento. Devido o envelhecimento da população no mundo, é esperado que essa condição aumente sua incidência, exigindo uma atenção por parte dos gestores e profissionais de saúde quanto ao diagnóstico, tratamento e manutenção da qualidade de vida dos indivíduos afetados. O objetivo desse estudo foi analisar na literatura os benefícios da terapia de reposição de testosterona (TRT), efeitos colaterais, indicações e contraindicações em homens com HIT. Foram identificados 113 artigos da base de dados PubMed, seguindo a sentença: *elderly AND "late-onset" AND hypogonadism AND testosterone AND replacement AND therapy*, utilizando os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados entre 2000-2020, com o objetivo sobre hipogonadismo de início tardio, utilização da terapia de reposição de testosterona como tratamento, tratamento em adultos e associação entre doenças da próstata e doenças cardiovasculares com TRT. Foram selecionados 57 artigos que evidenciam a utilização da TRT para homens diagnosticados com HIT adequados aos critérios diagnósticos e que apresentem sintomatologia compatível, devendo ser feita de forma racional e consciente, sempre respeitando as necessidades e limitações do paciente. Estes mesmos estudos selecionados sugerem que não há associação entre a TRT e câncer de próstata ou aumente a incidência de doenças cardiovasculares em homens previamente hígidos. Portanto, concluiu-se que a TRT é indicada para homens que se enquadrem nos critérios diagnósticos para HIT e apresentem sintomas sem outra causa evidente, sendo uma terapia segura em indivíduos hígidos e sem contraindicações.

Palavras-chave: idoso; hipogonadismo de início tardio; terapia de reposição de testosterona; testosterona e próstata; testosterona e doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Late-onset hypogonadism (LIT) is a condition resulting from decreased testicular function and serum testosterone levels due to aging. Due to the aging of the world population, this condition is expected to increase its incidence, demanding attention from managers and health professionals regarding the diagnosis, treatment and maintenance of the quality of life of affected individuals. The aim of this study was to analyze in the literature the benefits of testosterone replacement therapy (TRT), side effects, indications and contraindications in men with HIT. 113 articles were identified from the PubMed database, following the sentence: elderly AND “late-onset” AND hypogonadism AND testosterone AND replacement AND therapy, using the following inclusion criteria: articles published between 2000-2020, with the objective of hypogonadism of late onset, use of testosterone replacement therapy as treatment, treatment in adults, and association between prostate and cardiovascular diseases with TRT. Fifty-seven articles were selected that show the use of TRT for men diagnosed with HIT, adequate to the diagnostic criteria and that present compatible symptoms, and should be done in a rational and conscious way, always respecting the needs and limitations of the patient. These same selected studies suggest that there is no association between TRT and prostate cancer or increased incidence of cardiovascular disease in previously healthy men. Therefore, it was concluded that TRT is indicated for men who meet the diagnostic criteria for HIT and present symptoms with no other evident cause, being a safe therapy in healthy individuals and without contraindications.

Keywords: elderly; late onset hypogonadism; testosterone replacement therapy; testosterone and prostate; testosterone and cardiovascular disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mapa mental hipogonadismo.....	14
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sinais e sintomas de hipogonadismo em homens.....	15
Tabela 2 – Variações nos níveis de testosterona plasmática.....	17
Tabela 3 – Medicamentos que podem alterar os níveis de testosterona plasmática.....	17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	American College of Endocrinology
ADAM	<i>Androgen Deficiency in Aging Men</i>
AMS	<i>Aging Male Symptom Score</i>
CaP	Câncer de próstata
CC	Circunferência da cintura
CV	Cardiovascular
DCV	Doença cardiovascular
DHT	Diidrotestosterona
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Hormônio folículo estimulante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
hCG	Gonadotrofina coriônica humana
HDR	Hipogonadismo devido a defeitos do receptor
HHT	Eixo hipotálamo-hipófise-testículo
HIT	Hipogonadismo de início tardio
HP	Hipogonadismo primário
HPB	Hiperplasia prostática benigna
HS	Hipogonadismo secundário
IM	Intramuscular
IMC	Índice de massa corporal
LH	Hormônio luteinizante
PSA	Antígeno específico da próstata
RA	Receptor de andrógeno
SDT	Síndrome da deficiência de androgênio associada à idade
SHBG	Globulina ligadora de hormônio sexual
T	Testosterona
TRT	Terapia de reposição de testosterona

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1.1	OBEJTIVO GERAL	12
1.1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
1.3	PROBLEMA.....	12
1.4	HIPÓTESE	12
1.5	JUSTIFICATIVA	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	FISIOLOGIA ANDRÓGENA.....	13
2.2	HIPOGONADISMO DE INÍCIO TARDIO EM HOMENS.....	14
2.3	DIAGNÓSTICO DE HIPOGONADISMO DE INÍCIO TARDIO.....	17
2.4	HIPOGONADISMO E DISFUNÇÃO ERÉTIL.....	18
2.5	HIPOGONADISMO E SÍNDROME METABÓLICA.....	19
2.6	TRATAMENTO.....	20
2.6.1	EFEITOS DA REPOSIÇÃO NAS VARIÁVEIS CLÍNICAS E METABÓLICAS.....	22
2.6.2	RISCOS E BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO COM TESTOSTERONA.....	24
2.6.3	TRATAMENTO COM TESTOSTERONA E DOENÇAS DA PRÓSTATA.....	25
2.6.4	TRATAMENTO COM TESTOSTERONA E DOENÇA CARDIOVASCULAR.....	26
3	PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	29
4	DESENVOLVIMENTO.....	30
4.1	IDENTIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DOS ARTIGOS.....	30
4.2	TRATAMENTO DO HIPOGONADISMO DE INÍCIO TARDIO.....	31
4.3	TRT NO HIPOGONADISMO.....	32
5	CONCLUSÃO.....	34
6	REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

O hipogonadismo de início tardio (HIT) é uma doença que resulta da diminuição da função dos testículos devido ao envelhecimento. Pode ser diagnosticado em homens mais velhos com diminuição do nível de testosterona e sintomas de sua deficiência sem outra causa que explique o quadro. (MORGENTALER *et al* , 2016).

Pode se iniciar a partir dos 60 anos e ter algumas variações em sua apresentação clínica, variando os sintomas, o que faz com que seu diagnóstico muitas vezes passe despercebido e não seja tratado. (BHASIN *et al* ,2018).

A testosterona tem várias funções no nosso corpo, dentre elas: o desenvolvimento dos órgãos reprodutores, aparecimento das características sexuais masculinas, ereção e libido, metabolismo, influência sobre a massa muscular, tecido adiposo e massa óssea. Sua diminuição está relacionada à vários sintomas como: disfunção sexual, perda da sensação de bem estar, depressão, obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus e aumento da incidência de doenças cardiovasculares. (MULHALL *et al* ,2018).

Portanto, exercendo todas essas funções, os níveis de testosterona são considerados como um indicador de saúde que tem ganhado cada vez mais importância na avaliação de homens mais velhos. (DEAN *et al* ,2015).

E tendo em vista que a proporção de idosos vem crescendo cada vez mais no mundo, tem se chamado mais atenção para a importância desse hormônio e seu impacto no hipogonadismo de início tardio que afeta cada vez mais os homens envelhecidos, e seu efeito na saúde geral dos indivíduos. (LUNENFELD *et al* ,2015).

Assim, com a ampla divulgação de conhecimento hoje em dia, está cada vez mais comum que homens na faixa etária acometida busquem ajuda de médicos assim que percebem o aparecimento dos sintomas, na tentativa de reverter o quadro. (TRAISH *et al* ,2007).

Conseqüentemente, o uso da TRT em homens tem aumentado muito e foi levantado o questionamento se os profissionais procurados por esses homens teriam a capacidade de indicar as melhores formas de tratamento, dadas as diversas divergências existentes hoje sobre a segurança e eficácia da TRT no curto e longo prazo.

Este trabalho tem como objetivo analisar as evidências sobre o uso racional da TRT no HIT, seus benefícios, riscos e contraindicações para que possam tomar a melhor conduta para o paciente.

1.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral da pesquisa foi analisar as evidências na literatura sobre a terapia de reposição de testosterona em homens com hipogonadismo de início tardio, seus efeitos colaterais, suas indicações, contraindicações e benefícios na qualidade de vida do indivíduo.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entender os benefícios da terapia de reposição de testosterona.
- Entender as indicações e contraindicações da terapia com testosterona
- Entender a associação entre terapia com testosterona e câncer de próstata.
- Entender a relação da terapia de testosterona e doenças cardiovasculares.

1.3 PROBLEMA

O processo de envelhecimento é um percurso progressivo que ocorre durante a vida afetando todos os organismos, resultando em alterações dos padrões fisiológicos de um indivíduo, em uma relação mútua de fatores sociais, culturais, biológicos e psicológicos. Com o envelhecimento da população mundial é natural que a incidência de patologias relacionadas à idade sejam cada vez mais frequentes em nosso meio, dentre elas o hipogonadismo de início tardio. (CANCELA, 2017)

Com um número cada vez maior de homens idosos sendo afetados por essa condição é necessário o entendimento dos critérios diagnósticos, o mais precoce possível, de forma a identificar rapidamente homens que se encontram nessa condição.

1.4 HIPÓTESE

A hipótese desse estudo foi que a terapia de reposição de testosterona apresenta benefícios para os indivíduos que se enquadrarem nos critérios diagnósticos de hipogonadismo de início tardio e não apresentassem contraindicações e/ou comorbidades preexistentes, se beneficiariam da terapia de reposição de testosterona com benefícios fisiológicos, estéticos e psicológicos, além da melhora da qualidade de vida.

1.5 JUSTIFICATIVA

Diante da crescente utilização de TRT em indivíduos com HIT, observou-se a necessidade de estudar a terapia de reposição de testosterona em homens idosos com sintomas associados com níveis baixos de testosterona, com o objetivo de entender os benefícios da TRT, seus colaterais, indicações e contraindicações, afim de oferecer o melhor tratamento possível ao indivíduo.

Além disso, a queda dos níveis de testosterona está ligado ao aumento do número de casos de depressão, disfunção erétil, osteoporose, obesidade, entre outros associados à diminuição dos níveis séricos de testosterona, o que impacta diretamente na qualidade de vida do homem idoso e afeta diretamente sua felicidade e longevidade.

Assim, com o objetivo de analisar este cenário controverso de evidências e poder auxiliar na indicação do melhor plano terapêutico possível para homens afetados por essa patologia, realizamos esta revisão bibliográfica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FISIOLOGIA ANDRÓGENA

Os andrógenos são produzidos pelos testículos e pelas glândulas suprarrenais e desempenham um papel essencial na função sexual e reprodutiva masculina. Também são essenciais para o desenvolvimento normal do aparelho reprodutor masculino, como epidídimo, ducto deferente, vesículas seminais, próstata e pênis. Os andrógenos são necessários tanto para a puberdade quanto para a fertilidade e sua necessidade na formação muscular, mineralização óssea, metabolismo dos triglicerídeos e funções cognitivas é conhecida (NIESCHLAG *et al*, 2010).

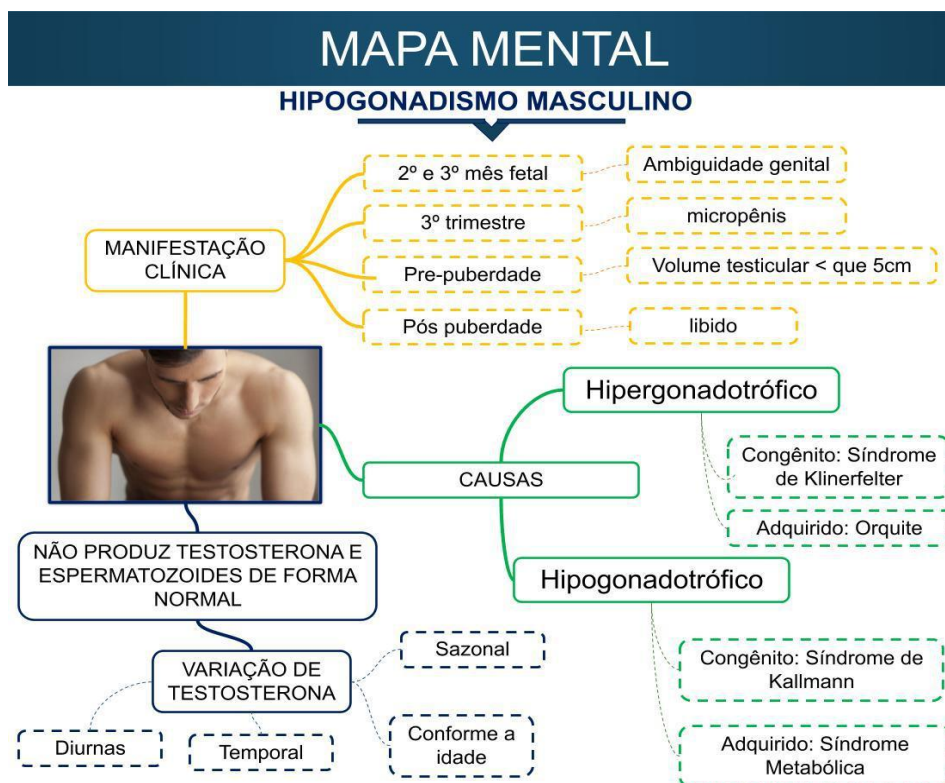
Na próstata, pênis e escroto, a testosterona (T) é convertida em um metabólito mais potente, Diidrotestosterona (DHT), por meio da enzima 5 alfa redutase e ambos estimulam o receptor de andrógeno (RA) . Além disso, a testosterona pode ser metabolizada em estradiol, através da enzima Aromatase, que se encontra no tecido adiposo, próstata e osso. A maior proporção de testosterona sérica é encontrada ligada a SHBG e albumina, a testosterona na forma livre representa entre 0,5-3% da testosterona total (JOCKENHOVEL, 2004).

A produção de testosterona é controlada pelo Hormônio Luteinizante (LH), secretado pela glândula pituitária. Imediatamente após o nascimento, os níveis séricos de T atingem níveis semelhantes aos dos adultos. Mais tarde e até a puberdade, seus níveis são baixos. O desenvolvimento puberal inicia-se com a produção de gonadotrofinas, iniciada pelos pulsos de GnRH que é secretado pelo hipotálamo e que resulta na produção de T, com conseqüente aparecimento de características sexuais secundárias e espermatogênese (PUHSE *et al*, 2011).

2.2 HIPOGONADISMO DE INÍCIO TARDIO EM HOMENS

O hipogonadismo masculino pode ser definido como uma síndrome causada pela deficiência de androgênios que pode afetar adversamente o funcionamento de múltiplos órgãos e a qualidade de vida do indivíduo. E pode ser classificado em 4 grupos, dependendo do nível em que ocorre a disfunção. (E. HENRY, 2003).

Figura 1- Mapa Mental Hipogonadismo



Fonte: Sanarmed.com

O hipogonadismo primário (HP) é uma consequência da insuficiência testicular, então os níveis de testosterona são baixos, as gonadotrofinas são altas e, como consequência, há uma ausência de espermatogênese irreversível.

O hipogonadismo secundário (HS) é aquele em que a falha ocorre no nível do hipotálamo-hipófise, então os níveis de testosterona são baixos, as gonadotrofinas são baixas e há uma ausência de espermatogênese que reverte quando as gonadotrofinas são administradas.

O hipogonadismo devido a defeitos do receptor (HDR) são causas raras de hipoandrogenismo. Existem defeitos completos e parciais que estão além do escopo desta revisão.

É importante mencionar que o sintoma mais associado ao hipoandrogenismo é a diminuição da libido e que nenhum desses sintomas é específico da deficiência androgênica sérica. Portanto, a presença de qualquer um desses sintomas deve levantar a suspeita de deficiência de testosterona sérica e ser corroborada com a dosagem de testosterona total. (CUSSONS, 2002).

Na Tabela 1 estão os sinais e sintomas de hipogonadismo em homens .

Tabela 1 . Sinais e sintomas de hipogonadismo em homens

- Desenvolvimento sexual incompleto e retardado
- Redução da libido e atividade sexual
- Diminuição de ereções
- Ginecomastia
- Atrofia testicular
- Infertilidade
- Baixa densidade mineral óssea
- Ondas de calor
- Aumento de tecido adiposo
- Baixa Vitalidade
- Humor depressivo

Fonte: Adaptado de Bhasin (2010).

O hipogonadismo de início tardio, também denominado síndrome da deficiência de androgênio associada à idade (SDT), pode ser definido como uma síndrome clínica e laboratorial associada ao envelhecimento, caracterizada por sintomas e diminuição dos níveis séricos de testosterona (baixos níveis séricos) (DOHLE *et al*, 2006).

STD é uma consequência da diminuição do nível de testosterona (1-2% ao ano) devido ao envelhecimento normal do homem. Afeta apenas uma porcentagem de homens e sua prevalência aumenta progressivamente com a idade: 7% entre 40-60 anos, 21% entre 60-80 anos e 35% naqueles com mais de 80 anos (NIESCHALAG *et al*,2004).

Os baixos níveis de testosterona relacionados à idade têm elementos de hipogonadismo primário e secundário e apresentam as seguintes características: Uma diminuição nos níveis plasmáticos de testosterona total e livre e um aumento de SHBG , diminuição da secreção de testosterona em resposta à estimulação de gonadotropina e mudanças no padrão de liberação de LH (BRINKMANN, 2011).

Os valores de testosterona sérica podem variar significativamente devido às condições indicadas na tabela 2 . Deve-se observar que até 30% dos homens com hipogonadismo leve terão níveis séricos normais de testosterona em dosagens repetidas (BRINKMANN,2011).

Tabela 2 . Condições que alteram os níveis plasmáticos de testosterona

- Age (diminuição dos níveis plasmáticos de testosterona 1 a 2% ao ano).
- Ritmo circadiano (escolha entre 8 e 11 horas).
- Secreção episódica: 30% dos homens com hipogonadismo leve apresentarão níveis séricos de testosterona normais na repetição do exame.
- O exercício intenso reduz os níveis plasmáticos de testosterona.
- Comorbidades que produzem alterações nos níveis de SHBG.
- Distúrbios alimentares.
- Medicação.
- Variações nas medições laboratoriais (ausência de um padrão ouro).

Fonte: Bhasin *et al*. (2011)

Além disso, existem medicamentos que alteram os níveis plasmáticos de testosterona (TABELA 3) e condições que alteram a concentração de SHBG .Essas condições devem ser levadas em consideração ao fazer o diagnóstico.

Tabela 3 . Medicamentos que aumentam ou diminuem os níveis séricos de testosterona plasmática

Testosterona Aumenta	Testosterona Diminui
Cimetidina	Esteróides Anabolizantes
Finasterida	Carbamazepina
Rifampicina	Corticoesteróides
Tamoxifeno	Ciclofosfamida
Ácido Valpróico	Digoxina
Fenitoína	Estrógenos
	Ketoconazol
	Opoóides

Fonte: Bhasin *et al.* (2011)

2.3 DIAGNÓSTICO DE HIPOGONADISMO DE INÍCIO TARDIO

Existem diversos questionários, como o *Aging Male Symptom Score (AMS)* e o *Androgen Deficiency in Aging Men (ADAM)*, que não são recomendados para o diagnóstico de hipogonadismo devido à sua baixa especificidade, entretanto não se recomendam a triagem em populações saudáveis usando este tipo de questionários, nem recomendam medições maciças dos níveis séricos de andrógenos. Já nos pacientes com os sintomas citados, deve-se realizar anamnese e exame físico detalhados, além da testosterona sérica total, pois o diagnóstico de SDT requer necessariamente associação clínica e bioquímica. (BHASIN *et al.*,2010).

As doenças agudas produzem diminuição da testosterona total, portanto sua dosagem deve ser evitada quando o paciente apresentar uma dessas condições. Além disso, obesidade e doenças crônicas, como diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, HIV e síndrome metabólica são fatores de risco para hipogonadismo, portanto, devem ser investigadas e tratadas se presentes (NIESCHLAG *et al.*,2010).

A amostra total de testosterona deve ser colhida durante a manhã, preferencialmente antes das 10h e confirmada com uma segunda amostra , pois, como citado anteriormente, até 30% dos homens com hipogonadismo leve apresentarão testosterona sérica em níveis normais em medidas repetidas e 15% dos homens saudáveis podem apresentar níveis de testosterona abaixo da faixa normal em um período de 24 horas (JOCKENHOVEL,2004).

Há consenso de que valores maiores que 12 nmol / l (350 ng / dl) não requerem terapia de reposição e que valores menores que 8 nmol / l (230 ng / dl) podem se beneficiar da terapia com testosterona. Em casos de valores entre 8 nmol / l (230 ng / dl) e 12 nmol / l (350 ng / dl), é aconselhável repetir a dosagem de testosterona e solicitar SHBG e albumina para cálculo de testosterona livre e / ou biodisponível (PUGHSE,2011).

Além disso, para homens com disfunção erétil ou diminuição da libido, sugere-se a inclusão dos níveis séricos de testosterona no estudo inicial, que, se forem inferiores aos intervalos mencionados, seriam candidatos à suplementação de testosterona. Os níveis de FSH e LH também devem ser solicitados, o que pode, nesses casos, aparecer normais, ligeiramente elevados ou diminuídos, porém permitem uma distinção entre o mecanismo predominante de hipogonadismo (hipogonadismo primário ou secundário). (VELDHIUS *et al*,2002).

Existe uma relação entre a síndrome metabólica e o hipogonadismo. Entre 20-64% dos homens obesos têm baixos níveis de testosterona total). Da mesma forma, existe uma associação entre Diabetes Mellitus e baixos níveis de testosterona. Portanto, homens com Diabetes Mellitus ou síndrome metabólica e sintomas de hipogonadismo devem ser solicitados rotineiramente de testosterona total. (VERMEULEN,2001).

2.4 HIPOGONADISMO E DISFUNÇÃO ERÉTIL

O eixo do sistema hipotálamo-hipófise envolve principalmente os órgãos sexuais masculinos, e foi demonstrado que as deficiências endócrinas afetam diretamente a função sexual. Portanto, a função erétil e a atividade sexual melhoram com a reposição hormonal com testosterona, uma vez que são influenciadas pelos níveis androgênicos do indivíduo. (MARTITS *et al*,2004).

A testosterona atua nos receptores de dopamina na área pré-óptica medial do hipotálamo e induz a busca por recompensa ou comportamentos motivacionais em mamíferos machos, observando que níveis baixos de testosterona podem reduzir o desejo sexual e afetar indiretamente o humor do homem. (BHASIN *et al*, 2018).

Em humanos, a reposição hormonal com testosterona demonstrou melhorar o desejo sexual, a libido, as ereções espontâneas (noturnas e matinais, provavelmente associadas à secreção circadiana de testosterona com picos noturnos e matinais) e geralmente melhora a satisfação sexual.(BURNS,2007).

Dos pacientes com disfunção erétil, 2% a 23% é devido a uma anormalidade endócrina e um exemplo claro disso são os indivíduos em terapia antiandrogênica para câncer de próstata, que alcançam ereções apesar de observar uma menor frequência de pensamentos e encontros sexuais com diminuição da qualidade e do volume da ejaculação. Por esse motivo, tem sido sugerido que é importante considerar que a reposição hormonal baseada na testosterona deve ser combinada com drogas inibidoras da 5-fosfodiesterase para melhorar a função erétil nesses indivíduos. (MARKS *et al*,2006)

Portanto, atualmente é proposto que os indivíduos com disfunção erétil tratados com inibidores da 5-fosfodiesterase com uma resposta subótima, o uso de testosterona pode ser adicionado para aumentar a resposta da função erétil e satisfação sexual. (MORALES *et al*,2000).

2.5 HIPOGONADISMO E SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica é definida como hiperinsulinemia ou glicose sérica em jejum superior a 100 mg / dL associada a pelo menos duas das seguintes condições: obesidade abdominal (definida como raio do quadril maior que 0,9 ou índice de massa corporal maior que 30 ou com circunferência do quadril maior que 94 cm), dislipidemia (triglicérides séricos maiores que 150 mg / dL ou colesterol HDL de alta densidade menor que 35 mg / dL) ou hipertensão (pressão arterial maior que 140/90 mmHg ou encontrada em tratamento para hipertensão). (MATSUMOTO,2002).

Essa associação de obesidade central, hipertensão ou dislipidemia com resistência à insulina e hiperglicemia resulta em risco aumentado de morte por doença coronariana ou cardiovascular devido à sua associação com níveis mais elevados de fibrinogênio, que causam estado pró-trombótico e pró-inflamatório, denominada síndrome metabólica hipoandrogênica. (JUUL *et al*,2002).

Essa síndrome foi verificada em estudos observacionais de pacientes com castração clínica ou cirúrgica, nos quais a insulina de jejum aumenta nos três meses seguintes; inversamente, mulheres transexuais que usam altos níveis de testosterona induzem intolerância à glicose. Todas as alterações enzimáticas e hormonais descritas até o momento estão associadas ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. (BAGATELL *et al*,2004).

Um marcador usado na associação de ADAM com síndrome metabólica são os níveis de osteoprotegerina relacionada a esteróides sexuais, que estão inversamente associados aos níveis de triglicerídeos séricos e positivamente com colesterol, sensibilidade à insulina e adiponectina. Isso sugere que a osteoprotegerina pode ser a ligação entre a massa gorda e a homeostase da glicose que está associada ao hipogonadismo em idosos. (REYES,2006)

Outro grupo propõe que a síndrome ADAM não prediz ou causa diabetes, pelo contrário; a deficiência de androgênio é consequência de um estado metabólico precário. Isso é corroborado por estudos nos quais o hormônio gonadotrofina humana recombinante é administrado em idosos com deficiência de androgênio e a sensibilidade à insulina não melhorou. Essa discussão não acabou e é preciso definir o que veio primeiro ou se são simplesmente patologias sincrônicas. (BALCOMBE *et al*,2001)

Tem sido observado efeito benéfico da reposição hormonal com testosterona na saúde cardiovascular do indivíduo e esse fenômeno se deve ao efeito vasodilatador arterial direto, com maior tempo de isquemia durante o exercício, sem efeito deletério no perfil do colesterol; ao contrário, melhora os níveis de colesterol total com diminuição de 12% a 19%, bem como os níveis de lipoproteína de baixa densidade ou LDL em 16% a 22%, sem modificar os níveis de lipoproteína de alta densidade ou HDL, portanto alcançar um perfil lipídico menos aterogênico (GOOREN,2006)

Por tudo isso, é recomendado que todos os homens com sinais ou sintomas de deficiência de testosterona, ou todos os homens com suspeita de síndrome metabólica, sejam submetidos a uma triagem que inclua pelo menos uma dosagem sérica matinal de testosterona e níveis de globulina de ligação de testosterona. hormônios. Da mesma forma, em todo homem com ADAM, a presença de síndrome metabólica deve ser excluída e, finalmente, todo homem com reposição hormonal à base de testosterona e sem síndrome metabólica diagnosticada deve ser avaliado regularmente para detectar sua presença precocemente.(VERMEULEN,2001).

2.6 TRATAMENTO

Há evidências de que a terapia com testosterona produz um aumento na massa muscular e densidade mineral óssea e uma diminuição no tecido adiposo. Benefícios secundários como melhora da força muscular, síndrome metabólica e disfunção

cardiovascular são sugeridos pela literatura atual, mas precisam ser confirmados por estudos maiores (WANG *et al*,2009).

Apesar de osteopenia, osteoporose e fraturas serem mais frequentes em homens com hipogonadismo, e a terapia com testosterona aumentar a densidade mineral óssea, não existem estudos até o momento que relatem o efeito benéfico da suplementação de testosterona na prevenção de fraturas ósseas (HARMAN,2001).

Os objetivos da terapia com testosterona são: melhorar a qualidade de vida, a função psico-sexual, restaurar os parâmetros para um estado eugonadal em uma faixa inferior de normalidade (T sérico maior que 300ng / dl), melhorar a função neuropsicológica, manter a densidade óssea mineral e aumentar massa muscular. (VELDHIUS *et al*,2002).

O paciente deve ser avaliado 3 e 6 meses após o início do tratamento para avaliar a regressão dos sintomas e o aparecimento de efeitos adversos. Sugere-se monitorar os níveis de testosterona em 3-6 meses, tendo como objetivo o aumento da testosterona sérica para níveis normais. (BHASIN *et al*,2006).

Para isso, é fundamental conhecer as propriedades farmacocinéticas do medicamento envolvido. Em relação ao Enantato e Cipionato para uso intramuscular, os níveis séricos devem ser medidos entre uma injeção e outra, ajustando a dose ou frequência se $T > 700$ mg / dl ou < 400 mg / dl). No Undecanoato (IM), os níveis de T devem ser solicitados pouco antes da próxima injeção e na formulação de GEL, os níveis de T podem ser medidos a qualquer momento após uma semana da aplicação. (BHASIN *et al*,2006).

O hematócrito deve ser solicitado antes do início do tratamento, aos 3 e 6 meses e anualmente após o início do tratamento. Diante de hematócrito $> 54\%$, sugere-se suspender a terapia até que diminua para níveis fisiológicos. Se a resposta clínica for inadequada à reposição hormonal, por alterações no domínio sexual e sintomas do paciente em um período de 3 a 6 meses, a terapia deve ser suspensa e as causas dos sintomas reinvestigadas (BURTIS *et al*,2006).

A terapia com testosterona é absolutamente contraindicada em homens com câncer de próstata ou mama, em casos suspeitos e confirmados. Apneia obstrutiva do sono não controlada, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, policitemia ($> 52\%$) e hiperplasia prostática benigna com uropatia obstrutiva grave (IPSS > 21), representam contraindicações relativas, e comorbidade anterior deve ser tratada e / ou controlada para tratamento. No entanto, não existem séries clínicas de longa duração que

permitam uma recomendação quanto ao período necessário. É por isso que a decisão deve ser tomada por meio de bom julgamento clínico.(SWERDLOFF *et al*, 2008)

Todas as vias de administração: intramuscular, subdérmica ou transdérmica, bucal e oral têm se mostrado eficientes e seguras. O clínico deve conhecer a farmacocinética e as vantagens e desvantagens de cada forma de apresentação, sendo a decisão tomada em conjunto com o paciente (KALYANI *et al*,2007).

Não há evidências suficientes para recomendar a substituição por diidrotestosterona (DHT) e o uso de precursores de testosterona (DHEA, DHEA-S, androstenediol ou androstenediona) não é recomendado. O uso de 17 alfametil testosterona é contraindicado devido ao potencial de hepatotoxicidade. (SWERDLOFF *et al*,2008).

Existem várias preparações farmacêuticas que contêm testosterona em várias formas de apresentação e vias de administração. Estão disponíveis comprimidos, injetáveis, géis, adesivos escrotais e não escrotais e outras formas de menor uso; que pode ser usado por via oral, intramuscular, transdérmica, subcutânea ou nasal; Isso permite que o tratamento seja ajustado às condições, preferências e possibilidades particulares de cada paciente.(HORSTMAN *et al* ,2012)

2.6.1 EFEITOS DA REPOSIÇÃO DE TETOSTERONA NAS VARIÁVEIS CLÍNICAS E METABÓLICAS

Estudo anterior relatou benefícios da TRT na composição corporal, função sexual, bem-estar geral, metabolismo e qualidade de vida, além de avaliarem variáveis antropométricas onde é comum que seja relatada redução do peso corporal após a TRT (TAJAR *et al* ,2012).

Pivonello *et al*.(2019) em uma revisão sistemática de estudos que usaram TRT em homens obesos com hipogonadismo, relataram que, em geral, a normalização da testosterona sérica reduziu o índice de massa corporal (IMC), a circunferência da cintura (CC) e melhor controle metabólico em pacientes com diabetes mellitus.

Guo *et al*.(2016) realizou uma meta-análise para avaliar a eficácia e segurança de TRT que incluiu 16 ensaios clínicos controlados por placebo. A resposta clínica foi analisada por meio de cinco ensaios que utilizaram o AMS (*Aging Male Symptom score*) (826 participantes, 424 tratados com testosterona e 402 do grupo controle) e apresentaram diferença média (DM) de 1,52 pontos a menos no que fizeram tratamento ($p = 0,0002$).

Seis estudos que avaliaram variáveis metabólicas não demonstraram um efeito significativo da TRT para reduzir o IMC, mas foi observada uma diminuição significativa do colesterol. Eles também analisaram a frequência de eventos adversos, para os quais incluíram seis ensaios (1.351 participantes, 775 em tratamento com testosterona). A frequência de eventos leves ou moderados foi maior no grupo de tratamento, mais em pacientes com longo tempo de acompanhamento e naqueles que usaram a via transdérmica.

Em relação aos eventos adversos graves, foram analisadas a incidência de câncer, mortalidade, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, pericardite e outros com menor relação causal; e nenhum aumento nestes foi encontrado nos pacientes tratados com testosterona.(Guo *et al* ,2016)

Almenhmadi *et al.*,(2016) em um estudo longitudinal prospectivo que incluiu 261 pacientes com HIT e idade média de 58 anos, que usaram undecanoato de testosterona intramuscular, relataram melhora da disfunção erétil nos primeiros três meses de tratamento, que apresentava uma relação positiva com o aumento dos níveis de testosterona plasmática total.

Em relação aos sintomas psicológicos, Gregory *.et al* (2019) estudaram 179 homens entre 45 e 64 anos de idade para avaliar o efeito da terapia de reposição androgênica no nível de depressão, ansiedade e / ou problemas de atenção; e eles demonstraram uma diferença estatisticamente significativa e um efeito positivo naqueles que receberam tratamento com testosterona versus aqueles que não receberam.

Permpongkosol *et al.*(2016) determinado o efeito de undecanoato de testosterona por via intramuscular em 120 pacientes com uma idade média de 65,6 anos, e um tempo de seguimento de oito anos. Eles mostraram uma diminuição significativa no CC, hemoglobina glicada e colesterol, um aumento no índice de disfunção sexual e densidade mineral óssea e um efeito neutro no IMC ou triglicérides. O hematócrito e o antígeno específico da próstata aumentaram, sem aumento na incidência de eventos cardiovasculares adversos ou câncer de próstata.

Konaka *et al.*(2016) avaliaram os efeitos a longo prazo de TRT em 118 doentes tratados com 250 mg de enantato de testosterona a cada 4 semanas. Demonstraram benefícios em sintomas psicológicos como percepção de saúde, bem-estar e interação social; O ganho de massa muscular e melhora na disfunção sexual foram evidenciados. No entanto, não teve efeito significativo no controle glicêmico, perfil lipídico e densidade mineral óssea.

Yeap *et al.*(2018) analisaram os resultados de 790 homens com 65 anos ou mais de idade com HIT incluídos nos “T-Trials” (conjunto de ensaios clínicos realizados em 12 centros nos Estados Unidos, que usaram testosterona transdérmica na dose que garantiu níveis séricos de testosterona vs.placebo, por 12 meses). Eles demonstraram melhora modesta na função sexual, densidade mineral óssea e anemia; sem um efeito na vitalidade, função física, memória ou funções cognitivas.

Elliott *et al.*(2017) publicaram uma revisão sistemática de 138 ensaios clínicos que usaram TRT por mais de três meses (87 controlados e randomizados e 51 não controlados). Eles mostraram que, em comparação com o placebo, o TRT melhora a qualidade de vida, função erétil e depressão .Este estudo também não demonstrou aumento do risco de eventos adversos com o uso de TRT.

2.6.2 RISCOS E BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO COM TESTOSTERONA

Os benefícios da TRT são relatados como: melhora a função sexual, energia, força muscular, estado emocional e cognitivo, perfil metabólico, anemia, densidade mineral óssea e gordura fisicamente. O desenvolvimento de: policitemia, disfunção hepática, acne, sensibilidade mamária, ginecomastia, tumores de medula óssea e apneia obstrutiva do sono são apontados como possíveis riscos. Quanto ao seu uso em idosos, são múltiplos os aspectos polêmicos, mitos e medos que limitam seu uso; relacionado, sobretudo, com o seu potencial efeito no desenvolvimento ou agravamento de doenças da próstata ou com possíveis consequências cardiovasculares desfavoráveis. (DIYA *et al.*,2015).

Da mesma forma, limitações específicas foram apontadas para as diferentes preparações. O undecanoato de testosterona oral (o medicamento de escolha para essa via) tem a desvantagem de exigir várias doses diárias, de modo que a continuidade do uso geralmente é limitada. A metiltestosterona, além de ser menos eficaz, pode causar hepatotoxicidade.(RÍOS *et al.*,2015)

A administração matinal do gel de testosterona permite níveis séricos estáveis e semelhantes ao ritmo circadiano, mas exige evitar o contato do local de administração com outras pessoas, pois pode ser transferido para elas. O undecanoato de testosterona injetável apresenta um perfil de absorção estável, sem variações supra ou infrafisiológicas e um período de ação prolongado (três meses), mas é caro e não está disponível para todos. Os adesivos, que garantem uma suplementação eficaz e são bem aceitos,

freqüentemente causam alterações dermatológicas.(TANG *et al* ,2015)

2.6.3 TRATAMENTO COM TESTOSTERONA E DOENÇAS DA PRÓSTATA

A crença de que um aumento na testosterona plasmática pode favorecer o desenvolvimento do câncer de próstata (CaP) e os temores sobre os possíveis efeitos negativos da TRT no seu desenvolvimento baseiam-se nos resultados dos estudos iniciais sobre o assunto que testaram a dependência androgênica do CaP e sua regressão quando a testosterona é reduzida a valores de castração; Aqueles que forneceram a base para o uso da privação de androgênio como um pilar no tratamento do CaP, há ampla evidência prática sobre isso.(ELLIOTT *et al* ,2017)

No entanto, há ampla informação disponível sobre a relação da TRT no HIT com a doença da próstata que nos permite afirmar que é seguro em curto prazo. Pode estimular o crescimento e agravar os sintomas do CaP localmente avançado ou metastático (por isso é totalmente contra-indicado nesses pacientes), mas não promove o desenvolvimento de hiperplasia prostática benigna (HPB) ou CaP em pacientes sem essa história.(HUGGINS *et al*,2011)

Tem sido apontado que, ao contrário, em indivíduos com baixos níveis de testosterona que apresentam CaP, a incidência de variantes com pior prognóstico, em estágio mais avançado e com pior sobrevida costuma ser maior. , do que em homens eugonadais da mesma idade. Estudos básicos demonstraram que no estado de deficiência androgênica aumenta a expressão dos fatores pró-oncogênicos da próstata, o que fornece o argumento fisiopatogênico para explicar os achados anteriores (hipótese de Prehn).(DUPREE *et al* ,2014)

Fuentes-Pastor *et al*.(2016) analisados dados de 231,408 registros médicos do cancro da próstata e de registo nacional a prescrição de drogas sueco de registo. Em 686 pacientes com idade média de 65 anos submetidos a biópsia da próstata, foi demonstrado que naqueles com HIT a presença de CaP foi maior do que naqueles com testosterona normal e maior a probabilidade de CaP com índice de Gleason > 7 . Em 35% dos homens que receberam prescrição de testosterona, CaP foi detectado nas avaliações iniciais, no entanto, naqueles que continuaram o tratamento por mais de um ano, não houve aumento geral no risco de CaP, mas sim o risco de doença agressiva foi reduzida em 50%. Este mesmo estudo evidencia que não houve diferenças entre aqueles que usaram o gel de

testosterona ou outra preparação.

A segurança da TRT também foi confirmada em séries curtas de pacientes com CaP localizado tratados com prostatectomia radical ou braquiterapia que têm hipogonadismo, nos quais o tratamento com testosterona foi usado sem que a recorrência do tumor seja demonstrada.(POMEROL,2008)

A relação risco-benefício da terapia de privação de androgênio no tratamento do CaP é até questionada, devido à sua associação com maior risco de desenvolvimento de síndrome metabólica e diabetes mellitus.(BOSCO *et al* ,2015)

O estudo de Guo (2015) sobre a relação de TRT e CaP avaliou 11 ensaios (1.392 participantes, 723 tratados com testosterona e 669 com placebo). Não foram encontradas diferenças significativas em relação ao efeito sobre o PSA ou os escores internacionais de sintomas de próstata. Foi detectado um aumento de curto prazo no PSA, que foi maior naqueles que usaram a via transdérmica do que naqueles que usaram a via intramuscular ou a via oral.

Uma revisão sistemática publicada por Miah *et al.* (2019) em que analisaram detalhadamente os resultados acumulados até agora, concluiu que atualmente existem evidências suficientes para garantir que o tratamento com testosterona é seguro em relação às doenças da próstata. Também é considerado nos guias de cuidados acordados por várias sociedades científicas.

2.6.4 TRATAMENTO COM TESTOSTERONA E DOENÇA CARDIOVASCULAR

O possível efeito cardiovascular (CV) adverso da TRT em HIT foi relatado pela primeira vez no ensaio TOM, em 2010, Mas os temores foram generalizados a partir de dois estudos publicados em 2013 e 2014,após os quais, em março de 2015, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos emitiu uma declaração de alerta sobre os possíveis riscos cardiovasculares de TRT em homens mais velhos; que criou muito debate e confusão (MIAH *et al* , 2019).

Em 2015, como réplica à comunicação do FDA, da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e do American College of Endocrinology (ACE), bem como de um painel de especialistas internacionais, analisou em profundidade os estudos disponíveis e concluiu que não há evidências convincentes de que a TRT aumenta o risco de doença CV e que é segura e razoável em pacientes com TIH. Neste mesmo guideline

há vários relatórios subsequentes, alguns deles em grandes amostras, não concordam que a TRT aumenta o risco de doença CV. Numerosas revisões e meta-análises concordam que as evidências sobre a relação TRT-doença CV são contraditórias. (US,2015)

A utilidade da TRT para a saúde cardiovascular é baseada, em primeiro lugar, no fato de que baixos níveis séricos de testosterona endógena têm se mostrado um fator de risco para doença CV. Níveis extremamente baixos de testosterona endógena em homens estão associados a alto risco de acidente vascular cerebral isquêmico, seja porque a testosterona é um fator causal ou um biomarcador de saúde metabólica precária. KLONER *et al* (2015).

Em relação ao risco de doença CV associado à TRT, Francomano *et al* (2014) conduziram um ensaio clínico controlado em homens com hipogonadismo e obesidade graves, divididos em dois grupos de tratamento por 54 semanas (dieta e exercícios vs. dieta e exercícios mais undecanoato de testosterona). Aqueles que receberam TRT tiveram melhora significativa na fração de ejeção cardíaca, espessura da íntima-média da carótida, função endotelial e gordura epicárdica; o mesmo não ocorre com os do grupo de dieta e exercícios. 24 semanas após a interrupção do TRT, as alterações reapareceram, sugerindo uma contribuição direta do mesmo para a saúde cardiovascular.

Cheetham *et al* (2017) conduziram um estudo de coorte retrospectivo que incluiu 8.808 homens com deficiência de androgênio que receberam algum tipo de TRT (idade média de 58,4 anos; 1,4% com doença CV prévia) e 35.527 controles (idade média de 59,8 anos; 2,0% com doença CV prévia), com seguimento médio de 3,4 anos. Eles relataram uma taxa combinada de eventos cardiovasculares e / ou cerebrovasculares de 23,9 por 1000 pessoas-ano no grupo sem TRT e de 16,9 naqueles que usaram TRT (HR 0,67, IC 95% = 0,62-0,73), com os quais concluem que, em pacientes com hipogonadismo, a TRT tem efeito cardioprotetor. Indivíduos com testosterona sérica maior que 400 ng / dL apresentaram maior risco de doença CV o que torna possível sugerir o uso de TRT em doses não excessivas, e com cautela em homens com níveis normais de testosterona.

Pantalone *et al* (2019) estudaram 165 pacientes com mais de 40 anos com hipogonadismo secundário que receberam TRT, e 210 controles com idade e IMC semelhantes aos casos. A prevalência de doença CV foi de 20% no grupo de tratamento versus 17,1% no grupo de comparação ($p = 0,478$). Houve 12 (7,3%) eventos CV no grupo de tratamento e 16 (7,6%) no grupo de comparação (HR = 0,81; IC 95% = 0,38-1,71; $p = 0,57$). Eles concluíram que a TRT não tem efeito protetor nem efeito adverso sobre o risco de IAM, acidente vascular cerebral ou mortalidade por todas as causas.

Haider *et al* (2016) em um estudo que incluiu 77 homens com hipogonadismo e história de doença CV que receberam tratamento com undecanoato de testosterona injetável por até oito anos, observaram um efeito positivo significativo da TRT nos fatores de risco cardiometabólico, e não evento CV adverso durante o tempo de observação.

Morgentaler *et al* (2016) revisaram os estudos disponíveis no Medline de 1940 a agosto de 2014, com o objetivo de esclarecer a relação da utilização da terapia de reposição de testosterona e doenças cardiovasculares. Eles identificaram 4 artigos sugerindo aumento do risco de doença CV associada ao TRT e várias dezenas apontando para um efeito benéfico. Eles concluíram que a mortalidade e a incidência ou gravidade da doença coronariana estão inversamente associadas às concentrações séricas de T (evidência IIa) e a TRT reduz a obesidade, a massa gorda e a circunferência da cintura (evidência Ib) e melhora o controle glicêmico (evidência IIa). Portanto, não há evidência convincente de um risco aumentado de doença CV com TRT, pelo contrário, parece haver uma redução no risco em pessoas com doença metabólica e uma forte relação benéfica entre os níveis normais de T e a saúde cardiovascular.

Elagizi *et al.*,(2018) em uma revisão intensiva da literatura, apontam que a evidência geral sugere que um nível fisiológico normal de testosterona é benéfico para o sistema CV masculino e a deficiência de testosterona está associada a um perfil metabólico desfavorável, aumento de eventos de doença CV e maior mortalidade. Em relação ao possível risco de doença CV em usuários de TRT, não está claro se é uma relação causal ou devido a vários fatores de confusão resultantes do fato de que a testosterona diminuída está associada a problemas de saúde geral, aumento da carga de doenças crônicas e progressão aterosclerótica, portanto, a doença CV ocorre mais comumente em idosos com diminuição da testosterona sérica.

Kloner *et al* (2016) analisaram os relatórios até 2015, visando entender as divergências nos argumentos entre o uso de TRT e doenças CV e observaram que: em alguns estudos a duração foi muito curta ou os critérios de seleção podem não ter sido adequados; Em vários níveis T basais e / ou no acompanhamento, o grau de hipogonadismo clínico, idade, peso ou fatores de risco CV subjacentes não são considerados. Além disso, há grande variabilidade na definição do evento CV principal, o tipo de TRT, o teste usado para medir T e análises estatísticas; o que pode levar a algumas associações resultantes de confusão residual.

Corona *et al.* (2017) fizeram uma nova revisão de estudos observacionais, intervenções e ensaios clínicos randomizados controlados e concluíram que as

informações disponíveis não são compatíveis com o fato de que a TRT condiciona um risco aumentado de doença CV. Nos casos de tromboembolismo, era frequente que tivessem trombofilia-hipofibrinólise não diagnosticada previamente. Portanto, recomendam a anamnese desses distúrbios antes de indicar o tratamento, como é feito para o uso de anticoncepcionais orais, reconhecem que os estudos realizados até o momento não permitem que a relação causal seja estabelecida com certeza ou que exclua a causalidade reversa, e ainda há alguma incerteza.

Enquanto isso, embora haja consenso a favor da utilidade do TRT e da falta de evidências para temores sobre sua associação com o aumento do risco de doença CV, é aceito que o assunto permanece controverso e homens com IAM recente, revascularização coronária, insuficiência cardíaca mal controlada ou acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses não são considerados bons candidatos para TRT, em Nieschlag *et al* (2015).

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O estudo feito foi do tipo revisão sistemática a partir da análise da literatura. Os procedimentos e técnicas de coleta consistiram na revisão de artigos originais da base de dados PubMed.

Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: artigos de publicados entre 2000 e 2020, em inglês e/ou português, que estejam aderentes ao objetivo.

A pesquisa realizada nas bases de dados teve como norteamento os descritores: idoso, hipogonadismo de início tardio, tratamento, reposição, testosterona. Os mesmos descritores também foram analisados em inglês: *elderly*, *“late on-set” hypogonadism*, *testosterone*, *replacement*, *therapy*.

Os estudos selecionados foram prioritariamente referentes a casos de hipogonadismo de início tardio em homens com mais de 40 anos com sintomas relacionados a baixa de testosterona.

Tiveram preferência os estudos que abordarem como tratamento ao hipogonadismo a terapia de reposição de testosterona, sendo esta o principal objetivo de estudo do trabalho.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 IDENTIFICAÇÃO E CLASIFFICAÇÃO DOS ARTIGOS

Foram selecionados 57 artigos de 113 da base de dados PubMed, com base na sentença norteadora: *elderly AND “late-onset” AND hypogonadism AND testosterone AND replacement AND therapy*.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: publicação entre 2000-2020, abordagem sobre hipogonadismo de início tardio, utilização da terapia de reposição de testosterona como tratamento, tratamento em adultos e associação entre doenças da próstata e doenças cardiovasculares com TRT.

Os critérios de exclusão foram: artigos não compreendidos entre 2000-2020, que traziam outras terapias que não a TRT para o HIT, abordagem terapêutica pediátrica e associação de TRT com outras patologias.

O estudo encontrou limitações para encontrar artigos específicos quanto ao tratamento com terapia de reposição de testosterona como: artigos que não se encaixaram nos descritores, fora do período de tempo estabelecido e que não abordavam os benefícios em homens com HIT.

Os artigos foram selecionados nos idiomas inglês (89%), português (8%) e espanhol (3%).

Quanto aos artigos selecionados, 35 de 57 (61%) foram do tipo revisão sistemática da literatura, 11 (19%) foram do tipo coorte retrospectivo, 7 (12%) foram estudos clínicos randomizados e 3 (5%) foram estudos de prevalência.

Dos mesmos, 13 de 57 (22%) foram realizados nos Estados Unidos, 4 (7%) no Brasil, 3 (5%) no Reino Unido, 2 (3%) no Japão, 2 (3%) no Canadá e os 33 (57%) restantes ficaram divididos entre os países: China, Espanha, Rússia, Alemanha, Polônia, Itália, Turquia, Arábia e Chile.

A amostra de artigos foi coletada entre os anos de 2000 e 2020, sendo o ano de 2016 com 10 de 57 (17%) estudos o ano com maior prevalência de estudos sobre o tema. Na sequência seguem 2015 com 9 (15%), 2014 com 7 (12%), 2018 com 5 (8%) e os demais distribuídos nos anos de 2000, 2001, 2002, 2004, 2005, 2006, 2007, 2010, 2011, 2012, 2013, 2017, 2019 e 2020.

4.2 TRATAMENTO DO HIPOGONADISMO DE INÍCIO TARDIO

Dohle (2013) definiu o hipogonadismo de início tardio como uma síndrome

clínica e laboratorial associada ao envelhecimento do indivíduo, caracterizada pela presença concomitante de sintomas e diminuição dos níveis séricos de testosterona, podendo também ser chamada de síndrome da deficiência de androgênio associada à idade (SDT).

Já Nieschalag (2004), definiu a SDT como uma consequência da diminuição do nível de testosterona (1-2% ao ano) devido ao envelhecimento normal do homem, afetando apenas uma porcentagem de homens e tendo sua prevalência aumentada progressivamente com a idade: 7% entre 40-60 anos, 21% entre 60-80 anos e 35% naqueles com mais de 80 anos.

39 de 57 dos artigos (70%) estudados associou os níveis baixos de testosterona com a presença da sintomatologia.

Nesse sentido, Bhasin *et al.* (2006) e Veldhuset *al.* (2002) indicaram que os objetivos da terapia com testosterona são: melhorar a qualidade de vida, a função psico-sexual, restaurar os parâmetros para um estado eugonadal em uma faixa inferior de normalidade (T sérico maior que 300ng / dl), melhorar a função neuropsicológica, manter a densidade óssea mineral e aumentar massa muscular.

Puhse (2011) chegou ao consenso de que valores de testosterona maiores que 12 nmol/l (350 ng/dl) não requerem terapia de reposição e que valores menores que 8 nmol/l (230 ng/dl) podem se beneficiar de TRT. Entretanto, Nieschkan (2005), apontou que os níveis de testosterona livre inferiores a 225 nmol/l (65 pg/ml) podem fornecer evidências para apoiar o tratamento com testosterona.

Complementando, Tajar *et al.* (2012) relataram benefícios do tratamento do HIT na composição corporal, função sexual, bem-estar geral, metabolismo e qualidade de vida. Pivonello *et al.* (2019) em uma revisão sistemática de estudos que usaram TRT em homens obesos com hipogonadismo, relataram que, em geral, a normalização da testosterona sérica reduziu o índice de massa corporal (IMC), a circunferência da cintura (CC) e melhor controle metabólico em pacientes com diabetes mellitus.

Assim, os indivíduos com HIT, segundo Bhasin *et al.* (2006), devem ser reavaliados a cada 3-6 meses após o início do tratamento para avaliar a regressão dos sintomas e o aparecimento de efeitos adversos. Ainda segundo Burtis *et al.* (2006), o hematócrito deve ser solicitado antes do início do tratamento, aos 3 e 6 meses e anualmente após o início do tratamento. Se a resposta clínica for inadequada à reposição hormonal, por alterações no domínio sexual e sintomas do paciente em um período de 3 a 6 meses, a terapia deve ser suspensa e as causas dos sintomas reinvestigadas. Nesse

sentido, Kalyani *et al* (2007) concluíram que o tratamento para pacientes com HIT previamente hígidos é seguro e benéfico, não apresentando resultados colaterais significativos e devendo sempre ser monitoradas a cada 3-6 meses.

Mas Swerdloff *et al.* (2008) indicaram contraindicação absoluta em pacientes com CaP ou mama, suspeitos ou confirmados, e contraindicação relativa em homens com apneia obstrutiva do sono não controlada, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, policitemia (> 52%) e hiperplasia prostática benigna com uropatia obstrutiva grave (IPSS> 21).

4.3 TRT NO HIPOGONADISMO

A respeito da terapia de reposição de testosterona, foram selecionados e estudados 57 de 113 (50%) artigos, da base de dados PubMed, entre os anos de 2000 e 2020.

Em 40 dos 57 (70%) artigos analisados, os resultados da pesquisa quanto aos benefícios da terapia de reposição de testosterona foram positivos, sendo indicada a terapia para homens que se enquadrem nos critérios diagnósticos das patologia e com sintomatologia evidente e sem outra causa definida. Os mesmos estudos indicaram que homens com HIT sem comorbidades prévias podem utilizar de forma segura a terapia em benefício da sintomatologia da doença.

Nos 40 artigos supracitados foram apresentadas evidências de que a testosterona em pacientes com HIT produz aumento da qualidade de vida, melhora da função sexual, melhora da depressão, aumento da densidade mineral óssea, aumento da massa muscular e redução do nível de gordura corporal. Também demonstraram que homens obesos com hipogonadismo em uso de TRT, a normalização da testosterona sérica à níveis eugonadais reduziram o IMC, circunferência abdominal e melhora do controle glicêmico em pacientes do diabetes mellitus.

Nesse sentido, Almenhadi *et al.*(2016) realizaram um estudo de coorte prospectivo que incluiu 261 pacientes com HIT e idade média de 58 anos, que utilizaram a TRT como forma de tratamento obtiveram melhora leve dos sintomas sexuais.

Em relação aos sintomas psicológicos, Gregory *.et al* (2019) estudaram 179 homens entre 45 e 64 anos de idade para avaliar o efeito da TRT no nível de depressão e ansiedade. Eles demonstraram uma diferença estatisticamente significativa e um efeito positivo naqueles que receberam tratamento com testosterona versus aqueles que não receberam. Konaka *et al.*(2016) avaliaram os efeitos a longo prazo e demonstraram

benefícios em sintomas psicológicos como percepção de saúde, bem-estar e interação social.

Quanto ao aumento da densidade mineral óssea e prevenção de osteopenia Wang *et al.* (2009), apontaram que a TRT pode induzir aumentos da densidade mineral óssea. Entretanto, Harman (2001) afirmou que apesar de osteopenia, osteoporose e fraturas serem mais frequentes em homens com hipogonadismo, e a terapia com testosterona aumentar a densidade mineral óssea, não existem estudos até o momento que relatem o efeito benéfico da suplementação de testosterona na prevenção de fraturas ósseas

O aparecimento de efeitos colaterais também foi relatado por Diya *et al.* (2015), como: policitemia, disfunção hepática, acne, sensibilidade mamária, ginecomastia, tumores de medula óssea e apneia obstrutiva do sono foram apontados como possíveis riscos colaterais.

Guo *et al.* (2016) realizaram uma meta-análise para avaliar a eficácia e segurança da TRT, sendo a resposta clínica analisada por meio de cinco ensaios que utilizaram o AMS (*Aging Male Symptom score*). A frequência de eventos colaterais leves ou moderados foi maior no grupo de tratamento, mais em pacientes com longo tempo de acompanhamento e naqueles que usaram a via transdérmica. Em relação aos eventos adversos graves, Gui *et al.* (2015), analisaram a incidência de câncer, mortalidade, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, pericardite e outros com menor relação causal; e nenhum aumento nestes foi encontrado nos pacientes tratados com testosterona.

Já com relação à TRT e o desenvolvimento de CaP em indivíduos saudáveis, 10 de 57 artigos (17%) demonstraram que é seguro a manutenção da terapia a curto prazo. Entretanto, foram apresentadas evidências de que homens com CaP em níveis de T abaixo do normal tem pior prognóstico do que homens eugonadais da mesma idade. Nesse sentido, Fuentes-Pastor *et al.* (2016) apontou indicações de que em homens com HIT a presença de CaP foi maior do que nos homens com T normal.

Com relação ao PSA, os resultados obtidos foram de que não há diferenças significativas em relação ao efeito sobre o PSA ou os escores internacionais de sintomas de próstata, apesar de ter sido detectado um aumento de curto prazo no PSA, que foi maior naqueles que usaram a via transdérmica do que naqueles que usaram a via intramuscular ou a via oral. (GUO, 2015)

Uma revisão sistemática publicada por Miah *et al.* (2019) em que analisaram detalhadamente os resultados acumulados até agora, concluiu que atualmente existem

evidências suficientes para garantir que o tratamento com testosterona é seguro em relação às doenças da próstata. Também é considerado nos guias de cuidados acordados por várias sociedades científicas.

Com relação aos efeitos cardiovasculares e TRT, 17 de 57 artigos (29%) indicaram que não há evidências convincentes de que a TRT aumenta o risco de doença CV e que é segura e razoável em pacientes com TIH. Pelo contrário, demonstraram que níveis baixos de testosterona têm se mostrado fator de risco para doenças cardiovasculares. Também foram encontrados resultados de que a TRT em homens com HIT tem efeito cardioprotetor (CHEETHAM, 2016)

Sendo que apenas 5 de 57 (8%) estudos selecionados demonstraram aumento da mortalidade ou eventos CV em pacientes que receberam TRT em comparação aos não tratados. Entretanto as taxas de mortalidade foram maiores em idosos e naqueles com fatores de risco cardiovascular mais elevados e histórico de eventos cardiovasculares. Sendo assim, foi concluído que a idade e história prévia foram os preditores de mortalidade e não a TRT. (MAGGI, 2019)

Nesse mesmo estudo, foram apresentadas evidências de que a mortalidade e a incidência ou gravidade da doença coronariana estão inversamente associadas às concentrações séricas de T (evidência IIa) e a TRT reduz a obesidade, a massa gorda e a circunferência da cintura (evidência Ib) e melhora o controle glicêmico (evidência IIa) (MORGENTALER, 2014).

Portanto, os resultados mostram que não há evidência convincente de um risco aumentado de doença CV com TRT, pelo contrário, parece haver uma redução no risco em pessoas com doença metabólica e uma forte relação benéfica entre os níveis normais de T e a saúde cardiovascular.

Em 17 dos 57 (29%) artigos analisados não foram encontradas indicações de tratamento para HIT com testosterona. Somente foram feitas as correlações entre os níveis baixos de testosterona e os demais sintomas citados no trabalho.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que a terapia de reposição de testosterona é indicada para homens diagnosticados com hipogonadismo de início tardio, que se enquadrem nos critérios diagnósticos e que apresentem sintomatologia compatível e sem outra explicação para o quadro. A TRT é segura aos pacientes hígidos e sem contraindicações, mas pode

apresentar efeitos adversos, os quais devem ser esclarecidos ao paciente. Deve ser feita de forma racional e consciente, sempre respeitando as necessidades e limitações do paciente. É contraindicada em pacientes com CaP e histórico de eventos cardiovasculares. As terapias de longo prazo com diferentes vias de administração (oral, intradérmica, intramuscular) são eficientes e podem ser escolhidas conforme a preferência do paciente. Com relação aos riscos de desenvolvimento de CaP e eventos CV, concluiu-se que é segura e que não há evidências suficientes que comprovem o risco de desenvolvimento das patologias, além de terem sido encontradas referências de que a TRT possui efeito cardioprotetor e que em pacientes com CaP, níveis normais de T estão relacionados com melhor prognóstico da doença.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almehmadi Y, Yassin A, Nettleship J, Saad F. Testosterone replacement therapy improves the health-related quality of life of men diagnosed with late-onset hypogonadism. *Arab J Urol*. 2016;14(1):31-6
2. Bagatell CJ, Heiman JR, Rivier JE, Bremner WJ. Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behaviour in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Mar 78(3):711-6. Available from: <http://jcem.endojournals.org/content/78/3/711.full.pdf>
3. Balcombe N, Sinclair A. Ageing: definitions, mechanisms and the magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2001 [cited 2011 Mar 05]; 15:835-84. Available from: [http://www.bpgastro.com/article/S1521-6918\(01\)90244-6/pdf](http://www.bpgastro.com/article/S1521-6918(01)90244-6/pdf)
4. Bhasin SH, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, *et al*. Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1715-44.
5. Bhasin S. , Cunningham G.R. , Hayes F.J. , *et al*. Terapia de testosterona em homens adultos com síndromes de deficiência de androgênio: uma diretriz de prática clínica da Endocrine Society *J Clin Encrinol Metab*. , 95 (6) (2010) , pp. 2536 – 2559
6. Bhasin S. , *et al*. Comitê Consultivo de Diretrizes e Protocolos. Protocolo de teste de testosterona. Data de vigência: junho de 2011
7. Bosco C, Crawley D, Adolfsson J, Rudman S, Hemelrijck VM. Quantifying the

- Evidence for the Risk of Metabolic Syndrome and Its Components following Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Meta-Analysis. PLOS ONE. 2015;10(3):1-12
8. Brinkmann A.O. Mecanismos moleculares de ação androgênica - uma perspectiva histórica *Methods Mol Biol* , 776 (2011) , pp. 3 – 24
 9. Burns-Cox N, Gingell C. The andropause: fact or fiction? *Postgrad Med J* [Internet].2007 Sep];73(863):553-6. Available from: <http://pmj.bmj.com/content/73/863/553.full.pdf>
 10. Burtis C.A. , Ashwood E.R. , Bruns D.E. (Eds.) , Livro de texto Tietz de química clínica e diagnóstico molecular (4º) , Elsevier Saunders , St. Louis, MO (2006) , p. 2128
 11. CANCELA, Diana Manuela Gomes. O processo de envelhecimento. 2017. Disponível em: < <http://www.psicologia.pt/pesquisa/index.php?q=diana%20manuela%20gomes>>. Acesso em: 29.08.18.
 12. Cheetham TC, An JJ, Jacobsen SJ, Niu F, Sidney S, Quesenberry CP, *et al.* Association of Testosterone Replacement with Cardiovascular Outcomes Among Men with Androgen Deficiency. *JAMA Intern Med.* 2017;177(4):491-9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9546
 13. Corona G, Dicuio M, Rastrelli G, Maseroli E, Lotti F, Sforza A, *et al.* Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? *J Investig Med.* 2017; 65:964-73.
 14. Cussons, AJ , *et al.* Brown-Séguard revistado: uma lição da história sobre o efeito placebo do tratamento com andrógenos *Med. J Aust* , 177 (2002) , pp. 978 – 979
 15. Dean JD, McMahon CG, Guay AT, Morgentaler A, Althof SE, Becher EF, *et al.* The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men. *J Sex Med.* 2015; 12:1660-86.
 16. Diya K, Emad K, Bayumi S. The clinical relevance of serum testosterone and sexual activity in the ageing male. *J Dental Medical Sciences.* 2015;14(8):109-16
 17. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C., Kliesch S., Punab M., de J Clin Endocrinol Metab, 91 (2006) , pp. 1995 – 2010

18. E. Henry Nicholls Andropausa para pensar *Endeavor* , 27 (2003) , pp. 99 – 138
19. Elagizi A, Köhler TS, Lavie CJ. Testosterone and Cardiovascular Health. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(1):83-100. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.11.006
20. Elliott J, Kelly SE, Millar AC, Peterson J, Chen L, Johnston A, *et al.* Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7: e015284. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015284
21. Francomano D, Bruzziches R, Barbaro G, Lenzi A, Aversa A. Effects of testosterone undecanoate replacement and withdrawal on cardio-metabolic, hormonal and body composition outcomes in severely obese hypogonadal men: a pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2014; 37(4): 401-11
22. Fuentes-Pastor J, Pellejero P, Ortiz I, Ramírez-Backhaus M, de Gracia A, Marrugo C, *et al.* Asociación del síndrome de hipogonadismo tardío y síndrome metabólico con el cáncer de próstata y su agresividad. *Actas Urol Esp.* 2016;40(7):440-5. DOI: 10.1016/j.acuro.2016.02.001
23. Gooren LJ. The age-related decline of androgen levels in men: clinically significant? *Br J Urol [Internet].* 2006 Nov 78(5):763-8. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1464-410X.1996.05918.x/pdf>
24. Gregory, O. The Psychological Impact of Testosterone Replacement Therapy in Middle-Aged Men. Walden Dissertations and Doctoral Studies Collection. Walden University. 2019. Disponível em : https://pdfs.semanticscholar.org/0741/412501497802d23dfafcd0312eff7675d8e6.pdf?_ga=2.119281353.1933192452.1587025804-1220900639.1587025804
25. Guo C, Gu W, Liu M, Peng BO, Yao X, Yang B, *et al.* Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Exp Ther Med.* 2016;11(3):853-63. DOI: 10.3892/etm.2015.2957
26. Haider A, Yassin A, Haider KS, Doros G, Saad F, Rosano GM. Men with testosterone deficiency and a history of cardiovascular diseases benefit from long-term testosterone therapy: observational, real-life data from a registry study. *Vasc Health Risk Manag.* 2016
27. Harman M. , Metier J. , Jordan D. , *et al.* Efeitos longitudinais do envelhecimento nos níveis séricos de testosterona total e livre em homens saudáveis *J Clin Endocrinol Metab* , 86 (2001) , pp. 724 – 731

28. Horstman AM, Dillon EL, Urban RJ, Sheffield-Moore M. The role of androgens and estrogens on healthy aging and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(11):1140-52
29. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*, 2011
30. Jockenhövel F: Hipogonadismo masculino. UNI_MED Verlag Bremen 2004.
31. Juul A, Skakkeback N. Androgens and the aging male. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2002 Sep- 8(5):423-33. Available from: <http://humupd.oxfordjournals.org/content/8/5/423.full.pdf>
32. Kalyani R.R. , Dobs A.S. Deficiência de andrógenos, diabetes e a síndrome metabólica em homens *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* , 14 (2007) , pp. 226 – 234
33. Kloner RA, Carson C, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER. Testosterone and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67:545-57. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.005
34. Konaka H, Sugimoto K, Orikasa H, Iwamoto T, Takamura T, Takeda Y. Effects of long-term androgen replacement therapy on the physical and mental statuses of aging males with late-onset hypogonadism: a multicenter, randomized controlled trial in Japan. *Asian J Androl*. 2016; 18:25-3.
35. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, *et al*. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male*. 2015; 18:5-15
36. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, *et al*. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue of men with late onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2006];296(19):2351-61. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=204163>
37. Martits AM, Costa EMF. Hipogonadismo Masculino Tardio ou Andropausa. *AMB Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2004 Oct-Dec [cited 2011 Mar 03];50(4):358-9. Epub 2005 Jan 14. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v50n4/22740.pdf>
38. Matsumoto AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet].

- 2002 Feb 57(2):76-99.
39. Morales A, Heaton JP, Carson CC 3rd. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol* [Internet]. 2000 Mar [cited 2011 Mar 05];163(3):705-12. Available from: [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(05\)67788-9/fulltext](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(05)67788-9/fulltext)
 40. Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM, Fox AW, Jones TH, Maggi M, *et al.* Fundamental concepts regarding testosterone deficiency and treatment: International expert consensus resolutions. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(7):881-96. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.04.007
 41. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EJ, Redmon JB, Chiles KA, *et al.* Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urology.* 2018; 200:423-32. DOI: 10.1016/j.juro.2018.03.115
 42. Nieschlag E. Current topics in testosterone replacement of hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015; 29:77-90
 43. Nieschlag E. , Behre H. , Nieschlag S. Testosterona: ação, deficiência, substituição , Cambridge University Press , Cambridge (2004)
 44. Nieschlag E. , Behre H.M. (Eds.) , *Andrologia: disfunção e saúde reprodutiva masculina (3rd)* , Springer , Heidelberg (2010)
 45. Pantalone KM, George J, Ji X, Kattan MW, Milinovich A, Bauman JM, *et al.* Testosterone replacement therapy and the risk of adverse cardiovascular outcomes and mortality. *Basic Clin Andrology.* 2019; 29:5-13. DOI: 10.1186/s12610-019-0085-7
 46. Permpongkosol S, Khupulsup K, Leelaphiwat S, Pavavattananusorn S, Thongpradit S, Petchthong T. Effects of 8-Year Treatment of Long-Acting Testosterone Undecanoate on Metabolic Parameters, Urinary Symptoms, Bone Mineral Density, and Sexual Function in Men with Late-Onset Hypogonadism. *J Sex Med.* 2016;13(8):1199-211.
 47. Pivonelo, Rosario *et al.* Metabolic disorders and male hypogonadotropic hypogonadism. *Frontiers in endocrinology*, v. 10, p. 345, 2019.
 48. Pomerol JM. Evidencias actuales acerca de la relación entre el tratamiento de reemplazo hormonal en el síndrome del déficit de testosterona y el CaP. *Rev Int Androl.* 2008;6(4):249-54
 49. Puhse G. , Secker A. , Kemper S. , *et al.* A deficiência de testosterona em

- pacientes com câncer de células germinativas testiculares não é influenciada pelo tratamento oncológico *Int J Androl* , 34 (5 Pt 2) (2011) , pp. 351 – 357
50. Reyes-Fuentes A, Veldhuis JD. Neuroendocrine physiology of the normal male gonadal axis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Mar; 22(1):93-124.
 51. Ríos R, Jara N, Ratkman B, Valenzuela A, Palavecino C. Prevalence of Hypogonadism in a Male Population below 60 Years of Age with Metabolic Syndrome. *Advances in Andrology*. 2015; 2015:1-7
 52. Ronde W, Dupree JM, Langille GM, Khera M, Lipshultz LI. The safety of testosterone supplementation therapy in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2014;11:526-30.
 53. Swerdloff R.S. , Wang C. Medição de testosterona livre pelo ensaio direto de deslocamento analógico: velhas preocupações e novas evidências *Clin Chem* , 54 (2008) , pp. 458 – 460
 54. TAJAR, Abdelouahid et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *The Journal of Clinical Endocrinology*, v. 97, n. 5, p. 1508-1516, 2012.
 55. Tang W, Zhuang X, Shu R, Guan D, Ji Y, Zhang B, *et al*. The prevalence of erectile dysfunction among subjects with late-onset hypogonadism: a population-based study in China. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):13901-10
 56. Traish A, Goldstein I, Kimb N. 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(1):54-70.
 57. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. 2015. [acceso: 05/08/2019]. Disponible en: [Disponible en: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm436259.htm](https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm436259.htm)
 58. Veldhuis J.D. , Urban R.J. , Lizarralde G. , Johnson M.L. , Iranmanesh A. Atenuação da amplitude da explosão secretora do hormônio luteinizante como uma base próxima para o hipoandrogenismo de homens idosos saudáveis *J Clin Endocrinol Metab* , 75 (2002) , pp. 707 – 713
 59. Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male: a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jun; 86(6):2380-90

60. Wang C. , Nieschlag E. , Swerdloff R. , *et al.* Investigação, tratamento e monitoramento de hipogonadismo de início tardio em homens ISA, ISSAM, EAU, EAA e ASA Recommendations European urology , 55 (2009) , pp. 121 – 130
61. Yeap BB, Page ST, Grossmann M. Testosterone treatment in older men: clinical implications and unresolved questions from the Testosterone Trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6:659-72. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30416-3