

A DOENÇA ANDROGÊNICA DO ENVELHECIMENTO MASCULINO: O DIAGNÓSTICO E A TERAPIA DE REPOSIÇÃO DA TESTOSTERONA

ANDROGENIC DISEASE OF MALE AGING: THE DIAGNOSIS AND REPLACEMENT THERAPY OF TESTOSTERONE

Matheus Ferreira Rodrigues

Discente do sétimo período do curso de graduação em Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos – Unidade Bom Jesus do Itabapoana E-mail: matheus.ferreira.r@icloud.com

Amaro Alves Fernandes

Discente do décimo período do curso de graduação em Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos – Unidade Bom Jesus do Itabapoana E-mail: amaroalves288@gmail.com

Andressa Canzian Lopes Lubanco

Especialista em Endocrinologia e Metabologia e Professora da Faculdade Metropolitana São Carlos – Unidade Bom Jesus do Itabapoana E-mail: andressalubanco@gmail.com

RESUMO

O homem de idade avançada pode apresentar o declínio na produção de testosterona (T), acarretando sinais e sintomas, descritos na deficiência androgênica do envelhecimento masculino (DAEM) ou hipogonadismo masculino tardio, antigamente denominado de “andropausa”. O termo “andropausa” não é correto porque – ao contrário das mulheres na menopausa, que param de produzir o estrogênio – os homens não param de produzir o hormônio testosterona. Nesse sentido, o que ocorre é a diminuição de sua produção – em geral, em torno de 12% a cada década de vida, a partir dos 40-50 anos. Essa síndrome é caracterizada clinicamente pela diminuição da libido, disfunção erétil, redução da massa muscular, acúmulo de gordura corporal, redução da densidade mineral óssea, sintomas depressivos e sarcopenia. Laboratorialmente é definida quando ocorre redução progressiva da concentração de testosterona no sangue, abaixo dos níveis fisiológicos. Logo, homens sintomáticos apresentando níveis séricos de testosterona total abaixo de 300ng/ml, no

mínimo com dois exames alterados, são candidatos ao tratamento. Assim, o objetivo do presente trabalho foi, por meio de pesquisa bibliográfica na literatura especializada dos últimos vinte anos (2001 a 2021), demonstrar como deve ser realizado um diagnóstico adequado e os efeitos da Terapia de Reposição da Testosterona (TRT) em pacientes que apresentam DAEM. Concluímos que os homens com deficiência androgênica típica da terceira idade são beneficiados com a TRT, uma vez que amenizam os sinais e sintomas do hipogonadismo, o tratamento possui poucas contraindicações e as drogas utilizadas apresentam segurança farmacológica.

Palavras chaves: DAEM, Terapia de reposição da testosterona, hipogonadismo masculino

ABSTRACT

Older men may experience a decline in testosterone (T) production, causing signs and symptoms that are described in the androgen deficiency as aging male (ADAM) or late male hypogonadism, formerly called “andropause”. The term “andropause” is not correct because – unlike menopausal women, who stop producing estrogen – men do not stop producing the hormone testosterone. In this sense, what happens is a decrease in its production – generally around 12% for each decade of life, from 40 to 50 years old. This syndrome is clinically characterized by decreased libido, erectile dysfunction, reduced muscle mass, accumulation of body fat, reduced bone mineral density, depressive symptoms, and sarcopenia. In the laboratory, it is defined when there is a progressive reduction in the concentration of testosterone in the blood, below physiological levels. Therefore, symptomatic men with serum levels of total testosterone below 300ng/ml, with at least two abnormal tests, are candidates for treatment. Thus, the objective of the present work was, through bibliographical research in the specialized literature of the last twenty years (2001 to 2021), to demonstrate how an adequate diagnosis and the effects of Testosterone Replacement Therapy (TRT) should be performed in patients who present ADAM. It is concluded that men with androgen deficiency typical of the elderly benefit from TRT, since it alleviates the signs and symptoms of hypogonadism, the treatment has few contraindications and the drugs used are pharmacologically safe.

Keywords: ADAM, testosterone replacement therapy, male hypogonadism

INTRODUÇÃO

Com o avanço da idade ocorre a diminuição na função de diferentes sistemas hormonais. O hipogonadismo associado ao envelhecimento não se desenvolve tão claramente no homem como na mulher, pois no homem os níveis de hormônios androgênicos diminuem de forma gradual. Este declínio nos níveis de Testosterona, quando associado a sinais ou sintomas, tem sido chamado, recentemente, de deficiência androgênica do envelhecimento masculino (DAEM). Os principais sinais e sintomas relacionados a DAEM são: diminuição da libido aliado à disfunção erétil, depressão,

sarcopenia, osteopenia e diminuição do volume testicular(SILVA & LINARTEVICH, 2021).

O uso da terapia de reposição da testosterona (TRT) no hipogonadismo está bem documentado, especialmente porque a restauração das concentrações nos níveis séricos de Testosterona nos limites fisiológicos alivia a sintomatologia(WANG et al. 2000).

Além disso, as medicações análogas da Testosterona, que interagem com os receptores de andrógenos no tecido já estão há um bom tempo no mercado, todavia ainda existem grandes dúvidas acerca da TRT. A principal dúvida gira em torno da ação de hipertrofia causada pela testosterona, que pode acelerar processos cancerígenos, gerando a hipertrofia prostática, pois a elevação dos níveis de estradiol pode estimular o crescimento destes tumores (BONACCORSI, 2001).

Portanto, a diminuição da qualidade de vida causada pela DAEM e a importância da TRT não devem ser subvalorizados e tem que fazer parte da abordagem sistemática de todo clínico geral, além das especialidades endocrinologista e urologista, uma vez que o Brasil caminha para o envelhecimento populacional. Sendo assim o objetivo do presente manuscrito é delimitar o diagnóstico clínico e laboratorial da DAEM estudar as indicações e contraindicações da TRT, assim como seus efeitos no organismo, para que se possa indicar e acompanhar com segurança os pacientes submetidos à mesma.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo baseado na revisão sistemática de caráter descritivo e qualitativo. Ademais, foi utilizado o método indutivo que permite um diagnóstico acerca do tema proposto, podendo sintetizar as informações de diversos estudos. Foram utilizados os periódicos de busca “PubMed” e “Google scholar” para a realização da pesquisa bibliográfica, utilizando as palavras chaves: “ADAM”, “testosterone replacement therapy” AND “male hypogonadism”. Foram selecionados artigos relevantes ao tema datados de 2001 até o ano de 2021.

DESENVOLVIMENTO

Fisiologia da testosterona

A produção dos hormônios sexuais, tanto do homem quanto da mulher, começa pela secreção pulsátil de GnRH no hipotálamo. Este peptídeo estimula a hipófise anterior a produzir dois hormônios gonadotrópicos: o LH (hormônio luteinizante) e o FSH (hormônio folículo estimulante)(HALL; GUYTON, 2011).

O FSH e LH são glicoproteínas e ambas exercem seus efeitos, no homem, nos

tecidos-alvo dos testículos. O LH é responsável por estimular a produção e secreção da testosterona, que é secretada pelas células intersticiais de Leyding, nos testículos. O hipotálamo é inibido por feedback negativo promovido pela testosterona circulante. Níveis elevados desse hormônio diminuem a pulsação de GnRH pelo hipotálamo, enquanto baixos níveis do mesmo realizam o contrário: aumentam a frequência de pulsos (HALL; GUYTON, 2011). Ademais, a biossíntese da testosterona nas células de Leyding ocorre a partir do colesterol (RHODEN; SOARES; TORRES, 2013).

Além disso, a Testosterona (T), na corrente sanguínea se apresenta de dois modos, ligada à proteínas plasmáticas ou livre no plasma. A T se liga principalmente a duas proteínas plasmáticas: a albumina e a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), produzida no fígado. Em homens adultos jovens, cerca de 40 a 60% da T estão ligadas à SHBG, e 35 a 40%, à albumina, enquanto 0,5 a 3% correspondem à fração livre do hormônio (BASARIA, 2014; BHASIN & BASARIA, 2011; BHASIN et al. 2010). Diante disso, é importante ter essas informações para interpretação dos níveis séricos evidenciados nos exames laboratoriais.

A dosagem da T plasmática reflete a fração ligada à SHBG e, assim, pode falsamente aumentar na presença de algumas condições clínicas (p. ex. hiperestrogenismo endógeno e exógeno, hipertireoidismo, envelhecimento etc.) ou diminuir (obesidade, diabetes melito tipo 2, hipotireoidismo etc.). Diferentemente da forte ligação da T à SHBG, a ligação à albumina é frouxa, permitindo uma rápida e fácil dissociação para os tecidos. Por isso, a soma da testosterona livre e da fração ligada à albumina é denominada testosterona biodisponível, cuja determinação oferece uma noção mais completa do hormônio prontamente utilizado (ROSS & BHASIN, 2016; MORALES et al. 2015). Nesse contexto, em situações que alterem os níveis da SHBG, deve-se determinar a fração livre ou a biodisponível da T, em vez da T total (BASARIA, 2014; BHASIN et al. 2010).

Diversas são as funções da testosterona no organismo, entre elas estão fazer o posicionamento adequado dos testículos na bolsa escrotal, aumento da distribuição dos pelos corporais, desenvolvimento do musculoesquelético, aumento da taxa metabólica basal e do número de hemácias e hipertrofia da mucosa da laringe e seu alargamento, que origina a voz típica do adulto (HALL; GUYTON, 2011).

Diagnóstico Clínico e Laboratorial

A sintomatologia costuma acontecer com o avanço da idade, visto que a partir dos 40 anos de idade, 1,2% dos níveis de T livres sofrem um decréscimo anual, como também 1% do hormônio ligado à albumina. Além disso, há um aumento da SHBG, ou seja, mais T é desviada para a forma não-livre, diminuindo a quantidade biodisponível. Isso acontece em

20% de homens acima de 60 anos, 30% acima de 70 anos e 50% acima de 80 anos (CUNHA et al. 2020).

O diagnóstico do hipogonadismo tardio compreende: 1) Sinais e sintomas “característicos”; 2) Redução de testosterona total (TT) e/ou livre (TL) em mais de uma ocasião, na ausência de doenças graves, para evitar o viés de supressão do eixo gonadal secundária à doença e 3) Exclusão de outras causas de hipogonadismo. Questionários não são recomendados por terem baixa especificidade, mas podem ser usados no monitoramento (VILAR, 2001).

Posto isso, para a International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM), níveis de TT \geq 350 ng/dl, são considerados normais, $<$ 200 ng/dl são diagnósticos e entre 200 e 350 ng/dl são caracterizados como controversos. Caso a TT esteja $<$ 350 ng/dl, o teste deve ser repetido (DIMOPOULOU et al. 2016).

Sobre a coleta para realização do exame, ela deve ser realizada entre as 7h e as 11h, quando ocorre o pico circadiano (ausente em idosos), e na ausência de doença aguda. Valores de TT $<$ 350 ng/dl devem ser confirmados em uma segunda coleta, com pelo menos 1 mês de intervalo. Na segunda dosagem, a dosagem de TL e TB pode ser considerada quando a TT não corresponder à apresentação clínica, ou em obesos e idosos (HUHTANIEMI, 2014).

Ademais, distinguir o hipogonadismo tardio, relacionado ao envelhecimento, de outras causas potencialmente reversíveis é fundamental. Para tal, na segunda dosagem de T podem ser acrescentadas as mensurações de LH e FSH para investigação do eixo gonadal, TSH e T4 livre (sintomas de hipotireoidismo podem simular os do hipogonadismo), prolactina (PRL) (hiperprolactinemia causa hipogonadismo hipogonadotrófico), glicemia e HbA1c (diabetes tipo 2 e obesidade são causas de hipogonadismo hipogonadotrófico funcional) e ferritina (para pesquisa de hemocromatose). Outras causas de hipogonadismo hipogonadotrófico são a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), artrite reumatoide, doença renal crônica, infecção pelo HIV, obesidade, síndrome metabólica, diabetes melito tipo 2, estresse, uso pregresso de esteroides anabolizantes, depressão resistente e certos medicamentos, por mecanismos distintos, podem interferir na função gonadal (BHASIN et al. 2010; HUHTANIEMI, 2014; ROSNER et al. 2007; CHAN et al. 2014). Diante disso, é importante que o médico avalie outras condições clínicas e o estilo de vida antes de fechar o diagnóstico de DAEM.

EFEITOS DA TRT

Melhora da disfunção erétil e da libido

Os hormônios androgênicos possuem um papel fundamental no estímulo e manutenção da função sexual nos homens. Posto isso, a alteração da função sexual é o sintoma mais proeminente e característico relacionado ao DAEM. Entre os homens com queixas sexuais a prevalência chega a 23-36%, e o uso da TRT é capaz de reverter esse sintoma. Nessa perspectiva, um estudo de coorte recente mostrou que o uso da TRT, independentemente da idade, melhorou significativamente a libido de pacientes com testosterona total abaixo de 230ng/dl e disfunção erétil naqueles com testosterona abaixo de 350 ng/dl (TSAMETIS; ISIDORI, 2018).

Aumento da massa muscular esquelética

Mais uma queixa dos pacientes que apresentam DAEM é a sarcopenia(perda de massa muscular). Nesse sentido, um estudo de 2017, realizado com 20 homens selecionados de um centro médico acadêmico terceirizado, com idade entre 50-70 anos (diagnosticados com diabetes tipo 2, com níveis glicêmicos controlados, e T livre menor que 7.3 nmol/L) receberam 5g de testosterona em gel para aplicar diariamente durante 24 semanas, enquanto 20 homens com o mesmo perfil receberam placebo ao longo do mesmo período e foram avaliados quanto à composição física de seus membros inferiores. Ao final do estudo, os pacientes que receberam testosterona em gel apresentaram diminuição da massa gorda e aumento da massa magra de ambas as pernas. Já aqueles pacientes que aplicaram o placebo tiveram deterioração muscular e da função mecânica do músculo extensor do joelho. Isso demonstra que a TRT pode diminuir o risco de desenvolver sarcopenia, devido à manutenção da massa magra (MAGNUSSEN, 2017).

Além disso, em uma metanálise conduzida por Isidori et. al (2005) observou-se que a terapia de reposição com T realizada durante nove meses foi capaz de reduzir 1,6 kg de gordura, aumentando a massa magra na mesma magnitude

Aumento da densidade mineral óssea

Os benefícios da reposição da T são notados no tecido ósseo, quando há o aumento da densidade óssea, pois o processo de senescência no homem é acompanhado por uma diminuição na densidade mineral óssea. Para Rastrelli et al. (2018) a deficiência da T pode aumentar o risco de fraturas ósseas, sendo importante o controle dessa alteração tecidual.

Nessa conjuntura, o aumento da densidade mineral óssea foi avaliado em um estudo de 2012, que participaram 40 homens, com idade entre 47- 67 anos e testosterona abaixo de 320 ng/dl, que apresentavam síndrome metabólica. Alguns receberam undecanoato de

testosterona via intramuscular 4 vezes ao ano por 36 meses e vinte homens de mesmo perfil clínico e que apresentavam contraindicações ao tratamento foram utilizados como grupo controle. Após os três anos de estudo, os pacientes submetidos ao tratamento apresentaram um aumento significativo de 5% ao ano de densidade mineral óssea enquanto no grupo controle houve uma diminuição sem números estatisticamente significativos. Pode-se inferir então que a TRT é capaz de evitar o surgimento de osteoporose em homens idosos hipogonádicos (AVERSA, 2012). Então, além de manter uma massa magra adequada, a TRT também é capaz de aumentar a densidade mineral óssea.

Prevenção da Síndrome Metabólica e DM tipo 2

Em homens já há fortes evidências que relacionam baixos níveis de T com a obesidade, diabetes mellitos tipo 2 (DM2) e componentes da síndrome metabólica. Nesse sentido, o estilo de vida sedentário e a dieta hipercalórica levam ao acúmulo de gordura corporal. O aumento do tecido adiposo contribui para uma maior conversão da T em estradiol e isso por vez diminui a secreção dos hormônios gonadotróficos pela hipófise, que conseqüentemente reduz a produção de T pelas células de Leyding. Este baixo nível de testosterona prejudica algumas reações químicas do organismo, como a síntese de proteínas, ativação de células satélites musculares e lipólise, o que contribui para a manutenção do ganho de peso corporal. Em vista de tal perspectiva, uma meta-análise realizada em 2011 expôs que a testosterona média de homens que desenvolveram DM2 era 2.08 nmol/L menor do que aqueles que não desenvolveram a doença (FINK; MATSUMOTO; TAMURA, 2018).

Somado a isso, um estudo publicado em 2014, que acompanhou 261 pacientes com idade entre 51 e 68 anos, diagnosticados com DAEM e disfunção erétil, foram tratados com undecilato de testosterona por 4 anos e 3 meses. Após a TRT, os pacientes obtiveram melhora da disfunção erétil, perderam em torno de 8kg, houve uma diminuição da circunferência abdominal em 8cm e o índice de massa corporal, antes de 31.7 kg/m², foi para 29.4 kg/m². Também houve redução do colesterol total e dos triglicerídeos, aumento do HDL e os níveis de glicose sanguínea, assim como a pressão sistólica e diastólica diminuíram. Ao final do estudo houve uma melhora significativa a qualidade de vida desses pacientes e diminuição da incidência de síndrome metabólica (YASSIN et al. 2014).

Infertilidade

Outro aspecto que deve ser levado em consideração antes de iniciar a TRT em

pacientes com DAEM é o desejo de se tornar genitor. Diante disso, é importante detalhar para o paciente que a concentração de T exógena suprime a secreção de LH, o que diminui os altos níveis de testosterona intratesticular, essencial para a espermatogênese. A azoospermia nesses pacientes pode ser irreversível em 25% dos casos. Logo, pacientes que planejam ter filhos e irão iniciar o tratamento devem ser aconselhados a fazer a criopreservação de sêmen previamente (PAGE, 2007).

Aumento do hematócrito

Um dos efeitos mais comuns da TRT é aumentar a massa eritrocitária. A eritrocitose é um aumento no número de eritrócitos e é definida como um nível de hemoglobina acima de 185 g/L e porcentagem de hematócrito acima de 49% nos homens, ou 165 g/L e 48%, respectivamente, nas mulheres. Nesse contexto, por meio de um relato de caso de 2017, documentado por Cervi e Balitsky (2017), foi possível associar, temporalmente, os níveis inadequadamente normais de eritrócitos com o início da TRT, diagnosticando assim uma eritrocitose secundária à suplementação de testosterona. Foi recomendado nesse caso a descontinuação do tratamento com testosterona e sugerido flebotomia (sangria) urgente, após a qual seu nível de hemoglobina e hematócrito normalizaram (154 g/L e 45%, respectivamente). Desse modo, é importante tratar a eritrocitose previamente a TRT.

CONTRAINDICAÇÕES

Segundo as diretrizes da Endocrine Society publicadas em 2010, não se recomenda a reposição com testosterona em algumas condições: (1) câncer de mama ou próstata; (2) eritrocitose (hematócrito > 50%); (3) pacientes sem avaliação urológica adicional com nódulo ou endurecimento palpável na próstata; (4) PSA > 4 ng/ml (> 3 ng/ml em indivíduos com alto risco para câncer de próstata, como negros ou indivíduos com parentes de primeiro grau com câncer de próstata); ou (5) hipertrofia prostática benigna com sintomas do trato urinário baixo intensos ou escore de sintomas do International Prostate SymptomScore (IPSS) > 19 (BHASIN et al. 2010). Tampouco se recomenda a indivíduos que desejem fertilidade, bem como naqueles com hiper viscosidade do sangue, apneia do sono obstrutiva grave não tratada e insuficiência cardíaca grave não controlada. Pacientes que apresentarem elevação do PSA > 1,4 ng/dl em um período de 1 ano devem ser submetidos à avaliação urológica (COPLAN et al. 2011).

FORMAS DE APRESENTAÇÃO PARA A TESTOSTERONA USADA NA TRT

A T pode ser administrada por via oral, bucal, nasal, intramuscular, trans dérmica (gel

ou adesivos) ou subcutânea (implantes ou injeções) (BHASIN; BASARIA, 2011; BHASIN et al. 2010; BELKIN; KRAPF; GOLDSTEIN, 2015; SEFTEL, 2007). Nesse contexto, sabe-se que o TRT é a principal modalidade de tratamento para a DAEM. Em vista disso, a reposição deste andrógeno considera algumas características da molécula e a via de absorção a ser escolhida para cada paciente.

As diversas formulações têm eficácia e segurança comparáveis (BASARIA, 2014). Em comparação aos ésteres de curta duração, as preparações trans dérmicas e os ésteres de longa duração, como o undecilato de testosterona (Nebido®), têm a vantagem de propiciar níveis mais estáveis de testosterona, mas são mais caros (LAYTON et al. 2015; ANDRADE; CLAPAUCH; BUKSMAN, 2009). Recomenda-se iniciar com formas de meia-vida curta (que permitem descontinuação rápida se houver reação adversa) e evitar a via oral pela toxicidade hepática (BHASIN et al. 2010; ANDRADE; CLAPAUCH; BUKSMAN, 2009; LUNENFELD et al. 2015).

Em relação as preparações intramusculares, dispomos no nosso meio de três medicamentos: Durateston® (mistura de 4 ésteres de testosterona, propionato, fenilpropionato, isocaproato e decanoato – ampola de 1 ml contendo 250 mg/ml); Deposteron® (cipionato de testosterona – ampola de 1 ml contendo 200 mg/ml); e Nebido® (undecilato ou undecanoato de testosterona – ampola de 4 ml com 1.000 mg [250 mg/ml]).

Após a aplicação de Durateston®, Deposteron® ou enantato de testosterona, os níveis séricos de testosterona aumentam rapidamente, no prazo de 24 horas, para o limite superior da normalidade, ou mesmo para valores supra fisiológicos, alcançando um pico após 4 a 5 dias. Depois, declinam gradativamente para valores basais, geralmente dentro de 10 a 14 dias (BHASIN; BASARIA, 2011; BHASIN et al. 2010). Nesse contexto, de acordo a American Association of Clinical Endocrinologists, essa oscilação em altos e baixos na concentração sérica da testosterona pode se refletir proporcionalmente nos pacientes no que se refere a libido, atividade sexual, humor e nível de energia (efeito “montanha-russa”).

A dose recomendada é de 125 a 250 mg de Durateston® (100 a 200 mg de Deposteron®) a cada 2 a 3 semanas, mas é necessário individualizá-la. Assim, alguns pacientes podem requerer 300 mg de Deposteron® a cada 20 dias, 200 mg a cada 10 dias ou até 100 mg semanais (BHASIN et al. 2010; SEFTEL, 2007)

A formulação de testosterona injetável mais recente em nosso meio é a undecanoato de testosterona (Nebido®), em preparação de longa duração que pode ser administrada na dose de 1.000 mg, a cada 10 a 14 semanas (a cada 6 semanas, nas duas primeiras aplicações). Apresenta como principais vantagens os níveis mais estáveis de testosterona, sem grandes oscilações, e maior comodidade para os pacientes (MORALES et al. 2006).

Preparações transdérmica de testosterona que estão disponíveis no Brasil: é a

preparação em gel a 1% (Androgel®) e como solução para aplicação axilar a 2% (Axeron®). Como vantagens ambas possuem efeito imediato, entrega controlada e cessão dos efeitos após a retirada ou não aplicação do produto. Do lado negativo temos as reações adversas provocadas na pele pelo uso de adesivos, o risco de contaminação de terceiros que entram em contato com o produto aplicado sobre a pele (gel ou creme), o custo e frequência de aplicação (WANG et al. 2004).

A dose inicial recomendada para o Androgel® é de 5 g de gel (ou seja, 50 mg de testosterona) aplicada 1 vez/dia aproximadamente no mesmo horário, preferencialmente na parte da manhã. O gel deve ser administrado pelo próprio paciente, em pele limpa, seca e saudável sobre os ombros ou ambos os braços ou abdome. Deve-se deixar secar por pelo menos 3 a 5 minutos antes de se vestir (WANG et al. 2000; EBERT et al. 2005). Além disso, foi possível constatar em estudos comparativos que a T em gel se mostrou superior aos adesivos de testosterona em termos de níveis séricos de testosterona alcançados, bem como no que se refere a aumento da massa magra e redução da massa corporal gorda (SWERDLOFF et al. 2000; WANG et al. 2004)

Axeron® é uma solução tópica de testosterona a 2% (30 mg/1,5 ml) para aplicação axilar 1 vez/dia. A dose diária inicial é de 60 mg (3 ml), podendo variar de 30 a 120 mg/dia. O indivíduo pode nadar ou lavar a axila 2 horas após a aplicação do medicamento. A administração é fornecida com uma bomba dosadora contendo 110 ml, capaz de fornecer 90 ml da solução em 60 aplicações. Em homens com hipogonadismo, a concentração média de T é alcançada dentro de 2 semanas após o início do tratamento (WANG et al. 2000). A segurança e a eficácia do Axeron® ainda não foram estabelecidas em homens com menos de 18 anos de idade, bem como naqueles com IMC > 35 kg/m.

MONITORAMENTO DO TRATAMENTO

A medida da testosterona sérica é a melhor maneira de monitorar se a dose da testosterona e/ou o intervalo de administração estão adequados. A informação dos pacientes concernente a melhora dos sintomas também é útil. De modo geral, recomenda-se que se almejem níveis de TT entre 400 e 700 ng/dl (400 e 500 ng/dl, nos pacientes mais idosos). A época ideal para essa dosagem varia com formulação de testosterona utilizada. Por exemplo, nos pacientes tratados com Durateston®, enantato ou cipionato de testosterona, essa avaliação deve ser feita na metade do intervalo de aplicação (após 7 a 10 dias). No caso do undecanoato de testosterona (Nebido®), a avaliação deve ser feita antes da nova aplicação do fármaco (BASARIA, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

DAEM é uma condição médica bem definida que afeta negativamente a saúde do homem, sua vida sexual e qualidade de vida. O principal objetivo da TRT é retomar os níveis de testosterona aos padrões da normalidade e auxiliar no tratamento dos sinais e sintomas negativos ocasionados pela deficiência. Dessa forma, as disfunções do organismo que surgem na ausência deste hormônio são revertidas, mas diante das contraindicações é necessário manter acompanhamento médico, analisar o histórico familiar do paciente e a história patológica pregressa de cada indivíduo para determinar a melhor terapêutica. Embora os resultados ainda estejam sendo documentados, é necessário a realização de mais estudos, mas é evidente o quanto as diferentes formas de administração possibilitam que mais homens possam aderir a essa terapêutica, facilitando tanto a prescrição como o tratamento.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE JÚNIOR, Edésio Seara de; CLAPAUCH, Ruth; BUKSMAN, Salo. Short term testosterone replacement therapy improves libido and body composition. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, p. 996-1004, 2009.
- American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult males. **Endocr Pract.** 2002; 8:439-65.
- AVERSA, Antonio et al. Effects of long-acting testosterone undecanoate on bone mineral density in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 36 months-controlled study. **The Aging Male**, v. 15, n. 2, p. 96-102, 2012.
- BASARIA S. Male hypogonadism. **Lancet.** 2014; 383:1250-63.
- Besins Healthcare Brasil. ANDROGEL: Testosterona, Bula de remédio; 2014. Disponível em http://www.besinshealthcare.com.br/besins/pdf/bula_androgel.pdf
- BELKIN ZR, KRAPF JM, GOLDSTEIN AT. Drugs in early clinical development for the treatment of female sexual dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs*.2015; 24:159-67.
- BEERS, M.H.; BERKOW, R. **The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.** 17^a. ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc, 2003.
- BHASIN S, BASARIA S. **Diagnosis and treatment of hypogonadism in men.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25:251-70.
- BHASIN S, CUNNINGHAM GR, HAYES FJ et al.; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab.** 2010; 95:2536-59.
- BONACCORSI, A.C. Andropausa: Insuficiência androgênica parcial do homem idoso. Uma Revisão. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 2, p. 123-133, 2001.
- BUVAT, Jacques et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. **The journal of sexual medicine**, v. 7, n. 4, p. 1627-1656, 2010.
- BUVAT, J.; MAGGI, M.; GOOREN L.; GUAY, A.T.; KAUFMAN, J.; MORGENTALER, A.; SCHULMAN, C.; TAN, H.M.; TORRES, L.O.; YASSIN, A.; ZITZMANN, M. Endocrine aspects

- of male sexual dysfunctions. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 7, p. 1627-1656, 2010.
- CALIXTO, Igor Tupinambá; DE MELO PRAZERES, Tereza Cristina M. Uso da testosterona no envelhecimento masculino. **Revista de Investigação Biomédica**, v. 10, n. 3, p. 227-236, 2019.
- CERVI, Andréa; BALITSKY, Amaris K. Uso de testosterona causando eritrocitose. **CMAJ**, v. 189, n. 41, pág. E1286-E1288, 2017
- CHAN, Irene et al. Assessment and management of male androgen disorders: an update. **Australian Family Physician**, v. 43, n. 5, p. 277-282, 2014.
- COPLAN, Bettie et al. Testosterone replacement therapy: take an informed, individualized approach. **JAAPA**, v. 24, n. 1, p. 42-48, 2011.
- CORONA, Giovanni et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment, and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. **Andrology**, v. 8, n. 5, p. 970-987, 2020.
- CUNHA, Izi Vieira Nunes et al. Uma revisão dos principais sistemas transdérmicos de testosterona utilizados em terapias de reposição hormonal. 2020.
- DIMOPOULOU, Christina et al. EMAS position statement: Testosterone replacement therapy in the aging male. **Maturitas**, v. 84, p. 94-99, 2016.
- EBERT, T. et al. The status of therapy for symptomatic late-onset hypogonadism with transdermal testosterone gel. **European urology**, v. 47, n. 2, p. 137-146, 2005.
- EDELSTEIN, Daniel et al. The latest options and future agents for treating male hypogonadism. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 8, n. 17, p. 2991-3008, 2007.
- FINK, Julius; MATSUMOTO, Masahito; TAMURA, Yoshifumi. Potential application of testosterone replacement therapy as treatment for obesity and type 2 diabetes in men. **Steroids**, v. 138, p. 161-166, 2018.
- FINDLAY, JOANN C.; PLACE, VIRGIL; SNYDER, PETER J. Treatment of primary hypogonadism in men by the transdermal administration of testosterone. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 68, n. 2, p. 369-373, 1989.
- HUHTANIEMI, Ilpo. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. **Asian journal of andrology**, v. 16, n. 2, p. 192, 2014.
- GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. Tratado de Fisiología Médica. T. 2. **La Habana: Editorial Ciencias Médicas**, p. 530, 1996.
- ISIDORI, Andrea M. et al. Effects of testosterone on sexual function in men: Results of a meta-analysis. **Clinical endocrinology**, v. 63, n. 4, p. 381-394, 2005.
- KANG, De-Ying; LI, Hong-Jun. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 94, n. 3, 2015.
- LAYTON, J. B. et al. Comparative safety of testosterone dosage forms. **JAMA Intern Med**. 2015; 175: 1187–96. 2015.
- Lilly. Axeron. Disponível em https://www.lilly.com.br/Inserts/Others/Manual_Axeron_v6.0_M_CM09FEV11.pdf.
- LUNENFELD, Bruno et al. Recommendations on the diagnosis, treatment, and monitoring of hypogonadism in men. **The Aging Male**, v. 18, n. 1, p. 5-15, 2015.
- LISE, M.L.Z. et al. O abuso de esteroides anabólico-androgênicos em atletismo. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 45, n. 4, p. 364-370, Dec. 1999
- MAGNUSSEN, L. V. et al. Testosterone therapy preserves muscle strength and power in aging men with type 2 diabetes—a randomized controlled trial. **Andrology**, v. 5, n. 5, p. 946-

953, 2017.

MARTITS, Anna Maria; COSTA, Elaine Maria Frade. Tratamento e monitoramento da andropausa. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 51, p. 127-129, 2005.

MELO, Karla FS et al. Síndrome de insensibilidade aos andrógenos: análise clínica, hormonal e molecular de 33 casos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, p. 87-97, 2005.

MORALES, Alvaro et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. **Cmaj**, v. 187, n. 18, p. 1369-1377, 2015.

MORALES, A. et al. Clinical experience with the new long-acting injectable testosterone undecanoate. Report on the educational symposium on the 5th World Congress on the Aging Male, 9–12 February 2006, Salzburg, Austria. **The Aging Male**, v. 9, n. 4, p. 221-227, 2006.

PAGE, Stephanie T. et al. Intratesticular androgens and spermatogenesis during severe gonadotropin suppression induced by male hormonal contraceptive treatment. **Journal of andrology**, v. 28, n. 5, p. 734-741, 2007.

PFEIL, Emily; DOBS, Adrian S. Current and future testosterone delivery systems for treatment of the hypogonadal male. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 5, n. 4, p. 471-481, 2008.

RASTRELLI, Giulia; MAGGI, Mario; CORONA, Giovanni. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 11, n. 4, p. 439-458, 2018.

RHODEN, Ernani Luis; MORGENTALER, Abraham. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 5, p. 482-492, 2004.

BELKIN, Zoe R.; KRAPF, Jill M.; GOLDSTEIN, Andrew T. Drugs in early clinical development for the treatment of female sexual dysfunction. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 24, n. 2, p. 159-167, 2015.

ROSNER, William et al. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 2, p. 405-413, 2007.

ROSS, Anna; BHASIN, Shalender. Hypogonadism: its prevalence and diagnosis. **Urologic Clinics**, v. 43, n. 2, p. 163-176, 2016.

SEFTEL, A. Testosterone replacement therapy for male hypogonadism: part III. Pharmacologic and clinical profiles, monitoring, safety issues, and potential future agents. **International journal of impotence research**, v. 19, n. 1, p. 2-24, 2007.

SHOSKES, Jennifer J.; WILSON, Meghan K.; SPINNER, Michael L. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. **Translational andrology and urology**, v. 5, n. 6, p. 834, 2016.

SILVA, Kássio Rios; LINARTEVICH, Vagner Fagnani. Deficiência androgênica do envelhecimento masculino e a reposição de testosterona. **FAG JOURNAL OF HEALTH (FJH)**, v. 3, n. 1, p. 84-89, 2021.

SORISKY, Alexander. Late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. **The New England journal of medicine**, v. 363, n. 19, p. 1867-8; author reply 1868, 2010.

SWERDLOFF, Ronald S. et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 12, p. 4500-4510, 2000.

TSAMETIS, Christos P.; ISIDORI, Andrea M. Testosterone replacement therapy: for whom, when and how? **Metabolism**, v. 86, p. 69-78, 2018.

- VILAR, Lúcio et al. Endocrinologia clínica. In: **Endocrinologia clínica** . 2001. pág. 894-905.
- WANG, Christina et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 5, p. 2085-2098, 2004.
- WANG, Christina et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 8, p. 2839-2853, 2000.
- WILSON, Jean D. Androgen abuse by athletes. **Endocrine reviews**, v. 9, n. 2, p. 181-199, 1988.
- YASSIN, Dany-Jan et al. Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life. **The journal of sexual medicine**, v. 11, n. 6, p. 1567-1576, 2014.

SOBRE OS AUTORES:

AUTOR 1:Graduando do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos. – Unidade Bom Jesus do Itabapoana E- mail: matheus.ferreira.r@icloud.com;

AUTOR 2:Graduando do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos. – Unidade Bom Jesus do Itabapoana E- mail: amaroalves288@gmail.com;

AUTOR 3:Possui graduação em Medicina pela Universidade Nova Iguaçu, Itaperuna-RJ (2009), Residência em Clínica Médica no Hospital São José do Avaí, Itaperuna-RJ (2010 a 2012). Especialização na área médica de Endocrinologia pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUCSP), Sorocaba-SP. Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia em maio de 2019 (RQE 31977). Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Endocrinologia e Metabologia e Clínica Médica. Professora da disciplina de Farmacologia Aplicada II (desde agosto 2019) e Endocrinologia e Metabologia (desde agosto 2021) para o curso de medicina na Faculdade Metropolitana de São Carlos (FAMESC) em Bom Jesus do Itabapoana-RJ.