

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR  
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Carlos Henrique Amorim Lamana**

**Ícaro Alves Lopes**

**Janderson do Carmo Ferreira**

**Vanessa Rossi Nominato**

**REPOSIÇÃO HORMONAL MASCULINA NO  
HIPOGONADISMO TARDIO – REVISÃO DE LITERATURA**

**IPATINGA**

**2017**

**Carlos Henrique Amorim Lamana**

**Ícaro Alves Lopes**

**Janderson do Carmo Ferreira**

**Vanessa Rossi Nominato**

**REPOSIÇÃO HORMONAL MASCULINA NO  
HIPOGONADISMO TARDIO – REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto  
Metropolitano de Ensino Superior – IMES/Univaço, como  
requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.<sup>a</sup>. Orientadora: Mariana de Souza Furtado.

**IPATINGA**

**2017**

## REPOSIÇÃO HORMONAL MASCULINA NO HIPOGONADISMO TARDIO – REVISÃO DE LITERATURA

Carlos Henrique Amorim Lamana<sup>1</sup>, Ícaro Alves Lopes<sup>1</sup>, Janderson do Carmo  
Ferreira<sup>1</sup>, Vanessa Rossi Nominato<sup>1</sup> & Mariana de Souza Furtado<sup>2</sup>

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

### RESUMO

**Introdução:** nos últimos anos verificou-se um aumento da expectativa de vida da população. Estimativas mostram que os idosos são o grupo que mais cresce entre os extratos etários. Tal crescimento representa um desafio para a manutenção da qualidade de vida. Idosos do sexo masculino apresentam um progressivo e variável declínio na produção de testosterona. O hipogonadismo de início tardio é uma condição caracterizada por níveis baixos de testosterona total ou livre e por um quadro clínico previamente estabelecido. **Objetivo:** definir as indicações atuais para a terapia de reposição com testosterona e evidenciar os possíveis riscos e benefícios da mesma. **Método:** trata-se de uma revisão de literatura que abrangeu estudos originais, artigos de revisão, revisões sistemáticas, meta-análises, protocolos clínicos e diretrizes das sociedades de especialistas. As buscas foram realizadas nas bases de dados EMBASE, PUBMED, SCIELO, LILACS, The New England Journal of Medicine e The Cochrane Library no período de outubro a dezembro de 2016. Todas as referências publicadas antes de outubro de 2016 foram consideradas para revisão. Do total de artigos encontrados, 111 foram selecionados. Desconsideraram-se trabalhos anteriores a 1975 e não indexados. **Síntese dos dados:** de acordo com os atuais níveis de evidência, a terapia de reposição de testosterona é indicada para pacientes sintomáticos com confirmação laboratorial da deficiência, e encontra-se formalmente contraindicada nas seguintes situações: policitemia (hematócrito > 54%), câncer de próstata metastático, história de câncer de mama, insuficiência cardíaca descompensada, apneia obstrutiva do sono grave não tratada e em pacientes sem prole definida ou que optem pela fertilidade. Efeitos positivos são esperados sobre a obesidade, síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, função sexual e osteoporose. É imperioso que todos os pacientes sejam assistidos continuamente e submetidos a exames de seguimento regulares a fim de se prevenir os possíveis efeitos adversos. **Conclusão:** a reposição hormonal em homens ainda é um assunto polêmico, mesmo entre os especialistas. Devido ao aumento da expectativa de vida visto nos últimos anos, a população de homens sintomáticos tende a aumentar. Existem evidências da segurança e eficácia da terapia de reposição androgênica no paciente sintomático com testosterona sérica baixa, desde que respeitadas as contraindicações.

Palavras-chave: Hipogonadismo tardio. Testosterona. Terapia de reposição.

## Introdução

O progresso ocorrido no campo da medicina e da tecnologia nas últimas décadas possibilitou significativo aumento da média de vida de homens e de mulheres em todo o mundo, especialmente nos países desenvolvidos (ABDO; AFIF-ABDO, 2007).

A população brasileira, não diferentemente, tem passado por grande transição da estrutura etária nas últimas décadas. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), os níveis e padrões de mortalidade e fecundidade de todas as regiões do Brasil modificaram-se de forma considerável, ocasionando novos desafios e oportunidades para a sociedade (ERVATTI; BORGES; JARDIM, 2015).

Estima-se que o segmento populacional que mais aumenta no Brasil é o de idosos, atingindo taxas de crescimento de mais de 4% ao ano no período de 2012 a 2022. De acordo com os dados publicados pelo IBGE, em 2015, a população com 60 anos ou mais de idade aumentou de 14,2 milhões, em 2000, para 19,6 milhões, em 2010, com projeção para atingir 41,5 milhões, em 2030, e 73,5 milhões, em 2060.

Na população masculina, o envelhecimento se acompanha de progressivo e variável declínio na produção de testosterona, o que pode resultar no surgimento de sintomas, como humor depressivo, insônia, irritabilidade, redução da libido e disfunção erétil, além de queixas musculares e ósseas (ABDO; AFIF-ABDO, 2007).

A Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino – DAEM (também conhecida como hipogonadismo tardio) – é uma condição que se caracteriza por níveis baixos de testosterona total ou livre e por um quadro clínico previamente estabelecido. A terapia com testosterona é indicada aos homens com persistência de níveis séricos de testosterona abaixo da normalidade associados aos sintomas da deficiência androgênica. Seu objetivo é a restauração dos níveis hormonais séricos para um estado eugonadal, promovendo melhora na qualidade de vida e sensação de bem-estar geral (BECHER; TORRES; GLINA, 2013).

Em contrapartida, há na literatura evidências de riscos relacionados à terapia de reposição hormonal, além da polêmica relação entre esta terapia com o surgimento ou progressão do câncer de próstata, que continua sendo um assunto em evolução (BECHER; TORRES; GLINA, 2013).

Estudo recente demonstra que não há relação entre a terapia hormonal e o aparecimento de câncer de próstata e nem elevação do antígeno prostático benigno (FENELEY; CARRUTHERS, 2012). Considera-se que a incidência do câncer de próstata em homens submetidos à reposição hormonal seja equivalente à esperada no restante da população masculina (FENELEY; CARRUTHERS, 2012). Porém, segundo Fowler, Whitmore (1981) *apud* Nigro e Christ-Crain (2012), o tratamento com testosterona pode acelerar o câncer de próstata metastático.

Além das patologias prostáticas, outros potenciais efeitos adversos da terapia com a testosterona incluem a ginecomastia, causada pela aromatização da testosterona em estradiol, a infertilidade, devido à redução na secreção de gonadotrofinas e consequente diminuição da espermatogênese, a hemoconcentração, originada pelo estímulo à produção de eritrócitos na medula óssea e a apneia obstrutiva do sono (BECHER; TORRES; GLINA, 2013).

Muitos profissionais da área da saúde ainda experimentam dificuldades em indicar ou contraindicar a reposição aos homens com DAEM, e em esclarecer sobre as diferentes formas de apresentação do hormônio e dos possíveis efeitos adversos.

Sendo assim, essa pesquisa tem o objetivo de definir as indicações e contraindicações atuais da terapia de reposição com testosterona e evidenciar os possíveis riscos e benefícios que a mesma representa à saúde.

## **Método**

Trata-se de uma revisão da literatura especializada que abrangeu estudos originais, artigos de revisão, revisões sistemáticas, meta-análises, protocolos clínicos e diretrizes das sociedades de especialistas que abordaram a indicação atual para a terapia de reposição hormonal masculina nos casos de hipogonadismo tardio, bem como, seus potenciais riscos e benefícios. Dados demográficos foram buscados junto ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). As buscas foram realizadas nas bases de dados EMBASE, PUBMED, SCIELO, LILACS, The New England Journal of Medicine e The Cochrane Library, no período de outubro a dezembro de 2016. Referências duplicadas foram excluídas ao término das buscas. Foram utilizados os descritores “hormone replacement therapy”, “testosterone therapy”, “androgen therapy” e a combinação dos termos “male hypogonadism” com “diagnosis”, “epidemiology”, “risks and benefits”, “investigations” e “treatment”. Todas

as referências publicadas antes de outubro de 2016 foram consideradas para revisão. Através da estratégia de busca supracitada, 111 trabalhos completos foram selecionados. A seleção dos mesmos baseou-se na adequação aos objetivos propostos, desconsideraram-se aqueles publicados antes de 1975 (ano em que os ensaios de testosterona se tornaram generalizados e mais confiáveis) e que não foram publicados em revistas indexadas.

## **Desenvolvimento**

### **Hipogonadismo tardio**

O hipogonadismo masculino é definido como uma síndrome clínica cuja causa é a deficiência de androgênio. Ela pode ser classificada como primária, quando há uma insuficiência testicular resultando em baixos níveis de testosterona, ou como secundária, que é consequência de uma disfunção hipotalâmica-hipofisária. Há também indivíduos que apresentam a forma combinada primária e secundária, e ainda aqueles que possuem alteração na sensibilidade dos receptores androgênicos (HAYES; DWYER; PITTELOUD, 2013).

De acordo com Pinsky; Hellstrom (2010), o hipogonadismo de início tardio está relacionado com a senilidade, e recebe também a denominação de Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino (DAEM). O autor afirma que esse é um tipo secundário de hipogonadismo, cujo declínio da testosterona ocorre de forma gradual e progressivamente a partir de 40 anos de idade. Porém, Becher, Torres e Glina (2013), afirmam que esse hipogonadismo é do tipo misto, visto que há um componente primário representado pela diminuição do número das células de Leydig associada à diminuição da biossíntese de esteroides, do aporte de sangue às gônadas e da resposta dos testículos à secreção de gonadotrofina coriônica; e um componente secundário caracterizado pela diminuição da resposta do LH ao estímulo pelo GnRH.

Na DAEM, segundo Dohle et al. (2012), ocorre um declínio anual de 0,4-2,0% de testosterona circulante.

Quadro clínico

Os sintomas mais associados à DAEM, de acordo com Frederick (2010), são os sintomas sexuais: diminuição de libido e a disfunção erétil. Todavia, há também outras manifestações clínicas presentes como: aumento da gordura visceral; diminuição da massa muscular, podendo gerar dor muscular e articular; perda de massa óssea, que pode se manifestar por dor lombar e de quadril, perda de altura e fraturas; fogachos, embora sejam raros; diminuição dos pelos; anemia, que pode se apresentar como fadiga crônica e perda de energia; e sintomas psíquicos e cognitivos, que apesar de não apresentarem uma relação causal evidente, são queixas muitas vezes associadas (BECHER; TORRES; GLINA, 2013).

### Diagnóstico

É considerado diagnóstico de DAEM a associação de sinais e sintomas compatíveis com hipoandrogenismo e baixos níveis de testosterona plasmática (GOOREN, 2009).

Para definir os sinais e sintomas há questionários que foram desenvolvidos para auxiliar no diagnóstico, visto que a característica clínica é inespecífica. Entre esses questionários encontra-se o questionário ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Males) desenvolvido pela universidade de Saint Louis, cuja sensibilidade é de 88% e a especificidade de 60%, sendo o que apresenta melhor resultado, além dos questionários AMS (Aging Males Symptoms) e o MMAS (Massachusetts Male Aging Study), que são menos úteis (CARDOSO, 2014).

O questionário ADAM, segundo Chueh (2012), é uma ferramenta composta por dez perguntas que são feitas ao paciente. Caso ele responda “sim” às perguntas de diminuição da libido ou diminuição na força das ereções, ou pelo menos afirme três das demais questões inespecíficas que incluem: fadiga, diminuição da força muscular, mudança de humor e perda de altura; ele é considerado como tendo sintomas sugestivos de deficiência androgênica.

Após definidas as manifestações clínicas, para confirmar o diagnóstico, o nível sérico de testosterona total tem que estar baixo. Tal como acontece com o diagnóstico clínico de hipogonadismo masculino, a confirmação bioquímica da deficiência androgênica apresenta seu próprio conjunto de desafios. Além da variabilidade biológica dos níveis séricos de testosterona, os mesmos são afetados também por alterações nas concentrações de proteínas como a globulina

transportadora de hormônio sexual (SHBG) e a albumina, doenças, medicamentos e deficiência nutricional (MATSUMOTO, 2009).

A testosterona total corresponde à soma da ligada à SGBG com a biodisponível, que por sua vez é a soma da testosterona livre com a ligada à albumina. As frações livres são as formas ativas; aquelas ligadas à albumina são facilmente liberadas; já as ligadas à SHBG são difíceis de dissociar não apresentando, portanto, atividade hormonal enquanto ligadas (BECHER; TORRES; GLINA, 2013). O nível sérico de testosterona apresenta uma variação diurna cujo pico ocorre entre 05h30m e 08h00m, e atinge os níveis mínimos aproximadamente 12 horas após (BRAMBILLA, 2008). Segundo Feldman (2002), essa variação é mais pronunciada em jovens do que nos homens mais velhos.

A diretriz da Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos sugere que a medição da testosterona seja feita pela manhã, não especificando a hora, e que não deve ser feita se o paciente estiver apresentando alguma doença aguda ou subaguda; estabelece que o limite inferior da testosterona total seja 300 ng/dL e uma vez realizada essa dosagem e a mesma se encontrando abaixo desse valor, deve-se repetir o exame para confirmar o diagnóstico, visto que 30% desses homens podem ter um nível normal nessa segunda dosagem. Além disso, sugere avaliação do nível de testosterona livre ou biodisponível, usando método confiável, caso a concentração de testosterona total apresente-se próximo ao limite inferior ou caso haja suspeita de alterações no SHBG. Não indica a utilização dos questionários AMS, ADAM e MMAS (BHASIN et al., 2010).

A diretriz da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACA) também estabelece que os níveis de testosterona devam ser determinados pela manhã, e sugere repetir a medição, caso o paciente apresente concentração subnormal. Porém, sugere como ponto de corte valores abaixo de 200ng/dL e destaca que, se o potencial benefício exceder o potencial risco, então o paciente pode ser um candidato para a terapia (PETAK et al., 2002).

O consenso de 2008 da Sociedade Internacional de Andrologia (ISA), da Sociedade Internacional para o Estudo do Envelhecimento Masculino (ISSAM), da Associação Europeia de Urologia (EAU), da Associação Europeia de Andrologia (EAA) e da Sociedade Americana de Andrologia (ASA), recomenda que o exame da concentração de testosterona total deva ser feito entre 07h00m e 11h00m. Além disso, estabelece que níveis de testosterona total acima de 350 ng/dL não

necessitam de reposição hormonal, e que pacientes com níveis abaixo de 230 ng/dL geralmente se beneficiam com o tratamento de reposição hormonal. É recomendado ainda que na presença de valores entre 230-350 ng/dL deva-se repetir o exame e associar a dosagem da SHBG para calcular a testosterona livre. Sugere, também, que em valores abaixo de 150 ng/dL, deve ser solicitada a prolactina plasmática (WANG et al., 2008).

O uso de questionários como o AMS e ADAM não é recomendado para realizar diagnóstico devido à baixa especificidade e enfatiza a importância de investigar e tratar doenças crônicas como diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal e comorbidades como a síndrome metabólica por representarem fatores de risco para hipogonadismo em homens idosos (WANG et al., 2008).

De acordo com a Associação Americana de Urologia (AUA), não há consenso entre os endocrinologistas, urologistas e patologistas clínicos como o que define um baixo nível de testosterona. Determina, portanto, que nenhuma decisão quanto à reposição hormonal deva ser feita baseada unicamente em pontos de corte definidos, sendo a decisão final do profissional de saúde (PADUCH, 2013).

## Rastreamento

A diretriz da Sociedade de Endocrinologia dos EUA não recomenda a triagem de rotina para a deficiência androgênica na população em geral, devido à falta de estudos clínicos que comprovem a eficácia da mesma (BHASIN et al., 2010).

O consenso da ISA, ISSAM, EUA, EAA e ASA enfatiza que a testosterona sérica deverá ser medida em pacientes do sexo masculino com diabetes mellitus tipo 2 e sintomas sugestivos de hipogonadismo de início tardio, mas afirma que os efeitos da administração de testosterona sobre o controle glicêmico desses pacientes são incertos (WANG et al., 2008).

## Reposição Hormonal

Para iniciar a terapia de reposição androgênica deve-se, primeiramente, esclarecer para cada paciente a respeito das incertezas presentes na literatura, evidenciando os possíveis riscos e benefícios da mesma.

Não existe, contudo, uma política geral de tratamento de todos os idosos com baixos níveis de testosterona (BHASIN et al. 2011).

### Terapêuticas disponíveis

No mercado nacional e internacional podem ser encontradas diferentes formulações de testosterona que se encontram na forma de géis e adesivos transdérmicos, apresentações orais, injeções intramusculares e implantes subdérmicos.

### Géis de testosterona

Um dos géis de testosterona existentes é o Androgel® (testosterona em gel) que foi fabricado pela Besins Iscovesco (Paris, França), fornecido pela Unimed Pharmaceuticals, Inc. (Deerfield, IL) e está disponível no Brasil. Segundo Swerdloff et al. (2000), sua formulação é um gel hidroalcoólico contendo 1% de testosterona (10 mg/g), sendo que 10 gramas de gel aplicado sobre a pele contêm cerca de 100 mg de testosterona, proporcionando aproximadamente 10 mg para o corpo. Afirma ainda que, depois de aplicado, o gel seca rapidamente, em menos de 5 minutos sem deixar resíduos.

O esteroide é absorvido no estrato córneo da pele que funciona como um reservatório, onde será liberado lentamente ao longo de várias horas testosterona na circulação sanguínea possibilitando níveis estáveis de hormônio do soro.

Foi realizado um estudo que comprovou que esse medicamento, quando aplicado em uma área maior de pele como membros superiores, ombros e abdome, não produz problemas de irritação de pele (WANG et al., 2000). Porém, existe o risco de transferência hormonal interpessoal, sendo importante cobrir a pele com roupas nos locais de aplicação após o gel ter secado ou evitar contato da pele com outras pessoas (KÜHNERT, 2005).

No Brasil, desde 2013, está disponível também o Axeron™ que foi fabricado pela Orion Corporation e Orion Pharma Turku Site (Turku, Finlândia), sendo esse um gel de uso axilar. O mesmo, segundo Lilly (2012), se apresenta na forma de solução a 2% de testosterona contendo 30 mg de testosterona em 1,5 mL de solução. Ele

deve ser aplicado nas axilas limpas, secas e sem lesões, no mínimo dois minutos após o uso do desodorante.

### Agentes injetáveis

O enantato de testosterona e o undecilato de testosterona são aplicados através de injeções intramusculares.

O enantato de testosterona é aplicado com 200 a 250 mg a cada 14 a 28 dias. O pico de concentração ocorre cerca de 48h após a aplicação, podendo ultrapassar a concentração fisiológica. Após o pico, há um período com níveis fisiológicos, que é seguido então de valores subnormais, já próximo à aplicação da próxima injeção. Essas oscilações podem provocar flutuações de sintomas desagradáveis nos pacientes, além de efeitos secundários, como a policitemia (ZITZMANN; NIESCHLAG, 2000).

O undecilato de testosterona é administrado por injeções de 1000 mg aproximadamente a cada três meses (com intervalo de dez a quatorze semanas), adquirindo concentrações estáveis por longo período, sem variações extremas. (HAIDER et al., 2010). Porém a longa duração da ação cria um problema se houver complicações secundárias à testosterona.

### Adesivos transdérmicos

Encontram-se na apresentação de 5-10 mg/dia de testosterona, e podem ser aplicados durante a noite na pele do dorso, coxa, ou parte superior do braço, afastados de áreas de pressão e daquelas com pelo. Respeitam o ciclo circadiano e o principal efeito adverso do mesmo é a dermatite de contato (BHASIN et al., 2010). Não estão disponíveis no Brasil.

### Agentes orais

Os agentes orais mais difundidos na América Latina são undecilato de testosterona e mesterolona, sendo o primeiro o mais utilizado. A preparação de undecilato de testosterona possui meia vida de quatro horas e este deve ser

utilizado em doses de 40-80 mg em duas ou três vezes ao dia. Apresenta a vantagem de ser administrado via oral e com possibilidade de ajuste de dose, entretanto, encontra-se em desuso devido à maior eficácia das outras formulações (BECHER; TORRES; GLINA, 2013). A forma oral de androgênio 17-alfa-alquilado não deve ser utilizada devido ao potencial risco de toxicidade para o fígado além do risco de desenvolver neoplasias (VELAZQUEZ; ALTERL, 2004).

### Implantes subdérmicos

A ação terapêutica dos implantes subdérmicos é mais prolongada, estabilizando níveis de testosterona, com duração de quatro a sete meses (JOCKENHOVEL et al., 1996). Entretanto infecção no local da aplicação ou a extrusão do implante são reações adversas apresentadas em aproximadamente 5% a 10% dos pacientes (KELLEHER; CONWAY; HANDELSMAN, 2001). Não são disponíveis no Brasil.

### Testosterona bucal e sublingual

Os comprimidos de testosterona sublingual e bucal administrados diariamente são eficazes e bem tolerados. Proporcionam uma rápida e uniforme reposição dos níveis fisiológicos do hormônio (SALEHIAN et al., 1995; WANG et al., 2008). Entretanto, não são disponíveis atualmente no Brasil.

A formulação bucal é comercializada como um *biopellet* (Striant®, embalagem com trinta tabletes, 30 mg cada, em duas tomadas diárias), devendo este ser pressionado sobre a gengiva acima do dente incisivo. Apresenta como vantagem uma rápida absorção e correção do nível sérico. Sua absorção pela mucosa oral evita a absorção intestinal e a subsequente inativação hepática da testosterona. Os estudos demonstraram que 92,3% dos pacientes tiveram o restabelecimento da testosterona sérica no intervalo esperado. Os efeitos da testosterona bucal sobre o funcionamento sexual foram comparáveis aos do enantato de testosterona parenteral. Como efeito colateral pode causar irritação nas gengivas e alteração do paladar (WANG, 2004; GOOREN, 2013; AFIADATA; ELLSWORTH, 2014; DOHLE et al., 2015).

A aplicação sublingual de testosterona foi testada com a inclusão da molécula de testosterona hidrofóbica com 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (HPBCD). A HPBCD aumenta a solubilidade e a absorção da testosterona, porém não é absorvida. Os efeitos no comportamento sexual são comparáveis aos da administração parenteral de 200 mg de enantato de testosterona a cada vinte dias.

Está disponível na forma de tablete bucal, administrado em duas doses diárias. Assim como a bucal, apresenta uma rápida absorção e correção do nível sérico. Pode causar irritação e dor no local de aplicação (WANG, 2004; GOOREN, 2013; DOHLE et al., 2015).

### Acompanhamento

A terapia de reposição de testosterona tem como objetivo restabelecer os níveis séricos de testosterona, alcançando valores próximos aos fisiológicos, mantendo o paciente entre o intervalo médio e superior da normalidade, tomando como base os níveis encontrados em homens jovens e saudáveis (DIMOPOULOU, 2015; HACKETT, 2016).

Alguns exames laboratoriais deverão ser solicitados antes e durante o tratamento. Estes incluem: PSA, perfil lipídico, função hepática, hemoglobina, hematócrito e densitometria mineral óssea (DMO). De igual importância é a monitorização clínica de acne, calvície, edema, ginecomastia, apneia do sono e sintomas urinários inferiores (BHATTACHARYA; BHATTACHARYA, 2015). Além disso, o paciente também deverá ser questionado sobre desejo de paternidade futura, uma vez que esta terapia suprimirá a produção de FSH por até nove meses (DIMOPOULOU, 2015).

A ISA, a ISSAM, a EAU, a EAA e a ASA recomendam um intervalo entre três a seis meses para proceder a primeira avaliação dos efeitos da TRT sobre libido, função sexual, composição muscular e gordura corporal (WANG, 2008). Mesmo período sugerido pela Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos, passando então ao acompanhamento anual para avaliação dos possíveis efeitos colaterais (BHASIN et al., 2010).

Se não for observada melhora dos sintomas após esse período, com a propedêutica laboratorial demonstrando níveis séricos de testosterona na dose terapêutica, a terapia deverá ser descontinuada e outras possíveis causas para os

sintomas passarão a ser investigadas (AFIADATA; ELLSWORTH, 2014). A decisão de descontinuação do tratamento poderá ser feita após seis meses do início da reposição (DIMOPOULOU, 2015).

Revisão de literatura publicada no European Journal of Endocrinology (SAAD et al, 2011) que avaliou o tempo de início dos efeitos do tratamento e o intervalo de tempo até que os efeitos máximos fossem alcançados está expressa no quadro 1:

QUADRO 1 – Intervalo de tempo para os efeitos da TRT

	<b>Início</b>	<b>Máximo</b>
Interesse sexual	3 semanas	6 semanas
Ereções/ejaculações	3 semanas	6 semanas
Qualidade de vida	3-4 semanas	Indeterminado
Humor depressivo	3-6 semanas	18-30 semanas
Massa gorda	12-16 semanas	6-12 meses (pode continuar por anos)
Massa magra	12-16 semanas	6-12 meses (pode continuar por anos)
Força muscular	12-16 semanas	6-12 meses (pode continuar por anos)
Massa óssea	6 meses	Continuam por pelo menos 3 anos

FONTE: Saad et al. (2011)

Homens com valores de PSA acima de 4,0 ng/mL sem fatores de risco identificáveis, ou 3,0 ng/mL com fator de risco ou presença de nódulo na próstata, deverão passar por consulta com urologista antes do início da TRT. Se um novo nódulo se desenvolver ou se o PSA aumentar mais que 1,4 ng/mL a partir do valor basal (confirmado com uma segunda amostra), nova avaliação urológica deverá ser solicitada. O PSA, juntamente com o toque retal digital, deverá ser realizado antes do início da TRT, após três ou seis meses de tratamento, e então anualmente (BHASIN et al., 2010).

A reposição hormonal está associada a um risco significativamente maior de elevação do hematócrito, devendo ser descontinuada quando atingir níveis acima de 54%, e retomada somente após os valores retornarem a níveis seguros (CALOF, 2005). Se o paciente estiver sintomático ou for de alto risco para complicações relacionadas com a policitemia, a flebotomia poderá ser empregada. O risco de desenvolver policitemia varia com o tipo de formulação empregada, sendo a intramuscular a que demonstrou maior associação quando comparada às formulações tópicas (DOBS, 1999; AFIADATA; ELLSWORTH, 2014).

Com um possível efeito deletério nos valores do HDL com doses suprafisiológicas, o perfil lipídico também deve ser alvo de monitorização (BHASIN et al., 2010). Revisão sistemática e meta-análise conduzida por Fernandez-Balsells et al. (2010) sustentou que o tratamento com testosterona estaria associado com uma diminuição dos níveis de HDL.

O grupo dos pacientes diabéticos deve atentar para os valores da glicemia, uma vez que a testosterona pode diminuir a glicemia e a necessidade de insulina (AFIADATA; ELLSWORTH, 2014).

As medições da densidade mineral óssea (DMO) devem ser realizadas no início do tratamento e posteriormente a cada um a dois anos (BHATTACHARYA; BHATTACHARYA, 2015).

Em pacientes com doença cardiovascular pré-existente deve-se proceder com precaução. Nos casos de insuficiência cardíaca crônica, a terapia pode cursar com retenção hídrica e exacerbação da patologia de base (PUGH et al., 2004; MALKIN et al., 2006). É mandatório que esses pacientes passem por avaliação clínica e exames laboratoriais conforme os intervalos já discutidos (DOHLE et al., 2015).

As recomendações sugerem que o nível de testosterona total seja mantido entre 350 e 700 ng/dL durante o tratamento (NIESCHLAG, 2004; MINER; CANTY; SHABSIGH, 2008; BHASIN et al., 2010). Em pacientes não responsivos à reposição, uma nova verificação sérica da testosterona deve ser realizada. Se o valor da testosterona estiver no limite inferior do intervalo terapêutico, a dose deverá ser aumentada, com posterior reavaliação. Níveis acima de 700 ng/dL normalmente não são excedidos. Entretanto, em pacientes em uso de formulações injetáveis, podem ocorrer logo após a administração de cipionato de testosterona e enantato. Por esse motivo, o momento ideal da avaliação dos benefícios terapêuticos pode variar, não devendo ser realizada até que se complete a titulação (BHASIN et al., 2010).

O tempo de verificação dos níveis séricos é influenciado pelo tipo de formulação em uso. Para formulações injetáveis, o nível sérico é verificado uma semana após a injeção, visando atingir valores entre 400 e 700 ng/dL. As formulações em gel geralmente apresentam concentrações séricas constantes de testosterona, apresentando pico sérico entre 4 a 8 horas após a aplicação (BHASIN et al., 2010).

Potenciais benefícios

Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado que baixos níveis séricos de testosterona estariam associados a um aumento do risco de doença cardiovascular, diabetes, osteoporose e aumento da mortalidade (DANDONA; ROSENBERG, 2010; HALL et al., 2008; SHORES et al., 2012; MURALEEDHARAN et al., 2013). O tratamento do hipogonadismo clássico é seguro e efetivo, segundo a Sociedade Britânica de Endocrinologia (2012). Carecem na literatura estudos mais robustos capazes de estabelecer a relação causal e os reais benefícios da terapia de reposição hormonal nos casos de hipogonadismo secundário tardio. Entretanto, ensaios menores, mas consistentes, têm apontado benefícios da TRT para casos selecionados (HASSAN; BARKIN, 2016).

Um estudo realizado nos Estados Unidos no ano de 2013, com grande impacto na saúde pública do país, revelou que a deficiência de testosterona estaria associada com 1,3 milhão de casos de doença cardiovascular, 1,1 milhão de casos de diabetes e mais de 600.000 casos de osteoporose num período de 20 anos, representando elevados custos ao sistema de saúde (MOSKOVIC et al., 2013).

Outro estudo observacional do tipo *coorte* entre veteranos americanos que correlacionou baixos níveis séricos de testosterona com um aumento da mortalidade evidenciou que os menores valores de testosterona se relacionam a um aumento da mortalidade em longo prazo, sendo que o grupo que recebeu o hormônio teve uma menor taxa de mortalidade quando comparado ao grupo que não recebeu a testosterona (SHORES et al., 2013).

Em relação aos benefícios do uso da terapia de reposição de testosterona, vários estudos afirmam que o aumento das concentrações séricas de testosterona em homens idosos aumenta a massa magra, especialmente do tronco, e diminui a massa gorda particularmente nos braços e pernas quando realizada por idosos frágeis ou frágeis intermediários, sem efeitos quando realizada por idosos robustos (SNYDER et al., 1999; SRINIVAS-SHANKAR et al., 2010; BASARIA et al., 2010; EMMELLOT-VONK et al., 2008).

A testosterona regula a massa muscular e atua na manutenção da densidade óssea em homens. Hipogonadismo é uma causa comum de osteoporose e perda óssea rápida (STEPAN et al., 1989).

Diferentes variáveis estão envolvidas na regulação da função sexual masculina. Uma integração entre elas é essencial para um correto funcionamento.

Fatores fisiológicos, como envelhecimento, psicológicos e comorbidades também influenciam diretamente o desempenho sexual (RHODEN et al., 2002; TRAVISON et al., 2007). A redução da libido está relacionada com baixos níveis de testosterona conforme alguns estudos.

Contudo, trabalhos têm demonstrado que não há associação clara entre os níveis de testosterona e a função erétil (KUPELIAN et al., 2006; MARBERGER; WILSON; RITTMASER, 2011). Diferentes trabalhos investigaram o efeito sobre a função sexual em homens idosos, com achados contrastantes. Alguns estudos não demonstraram efeito benéfico (EMMELOT-VONK et al., 2008; BRILL et al., 2002), enquanto duas meta-análises de estudos controlados com placebo, randomizadas evidenciaram um pequeno efeito positivo em homens com disfunção sexual e baixos níveis de testosterona (ISIDORI et al., 2005; BOLONA et al., 2007 *apud* NIGRO; CHRIST-CRAIN, 2012).

Um importante benefício do uso da testosterona estaria relacionado com a proteção contra o desenvolvimento de diabetes tipo 2. Dois grandes estudos populacionais revelaram que os homens com os níveis mais baixos de concentrações de testosterona sérica endêmicas têm o dobro do risco de desenvolver diabetes (DHINDSA et al., 2004; DHINDSA et al., 2010).

Outros dois estudos randomizados evidenciaram melhoras metabólicas com TRT, como a diminuição da gordura corporal total e visceral, da resistência à insulina, dos níveis de hemoglobina glicosilada e controle glicêmico (KALINCHENKO et al., 2010; JONES et al., 2011).

### Potenciais riscos e contraindicações

Hassan e Barkin (2016) afirmam que a restauração dos níveis fisiológicos da testosterona é muito bem tolerada, com pouco ou nenhum efeito colateral. Valores acima do normal, entretanto, seriam motivo de preocupação com potenciais efeitos secundários.

Alguns cenários clínicos foram descritos nos últimos anos como contraindicações ou inspiradores de maior cuidado pelas Sociedades de Especialistas e *Guidelines* para autorização de prescrição da terapia de reposição de testosterona (WANG et al., 2008; BHASIN et al., 2010; DOHLE et al., 2015).

O quadro 2 apresenta as contraindicações consideradas atualmente. Porém, várias delas carecem de evidências robustas na literatura, como será discutido posteriormente.

QUADRO 2 – Contraindicações ao uso da TRT

Câncer de Próstata (CaP)
PSA > 4 ng/mL
Câncer de mama masculino
Apneia grave do sono
Infertilidade masculina - desejo ativo de ter filhos
Hematócrito > 54%
Sintomas graves do trato urinário inferior devido à hiperplasia prostática benigna (HPB)
Insuficiência cardíaca crônica grave / New York Heart Association Classe IV

FONTE: DOHLE et al., (2015). European Association of Urology Guidelines.

Em relação aos riscos, a terapia de reposição de testosterona foi apontada como responsável por aumentar as chances de ocorrência de doenças cardiovasculares. Quatro estudos demonstraram um aumento da morbidade cardiovascular, sendo que dois deles utilizaram doses suprafisiológicas (Copenhagen Study Group for Liver Diseases, 1986; BASARIA et al., 2010) e os outros dois apresentaram falhas metodológicas (VIGEN et al., 2013; FINKLE et al., 2014) confirmadas posteriormente por revisão conduzida pela Food and Drug Administration (FDA), que demonstrou após a análise dos dados que na realidade existia um efeito protetor com o uso do hormônio (MINER; BARKIN; ROSENBERG, 2014). Documento oficial publicado pela AACA juntamente com American College of Endocrinology afirma não haver evidências consistentes até o presente de que a reposição hormonal aumentaria o risco de doença cardiovascular (GOODMAN et al., 2015).

Doença cardiovascular foi retirada da lista de contraindicações no último *Guideline* da EAU citado na Tabela 2. Pensava-se que o tratamento com testosterona aumentasse o risco cardiovascular devido à redução das concentrações de HDL. No entanto, esse efeito é predominantemente restrito quando doses suprafisiológicas são atingidas (BORST; YARROW, 2015). Não foram demonstradas alterações significativas nas concentrações de HDL nos estudos em que a testosterona foi mantida em níveis eugonadais. Apesar de muitos fatores de

risco cardiovascular terem sido alterados de forma favorável com o uso da terapia de reposição (HAIDER et al., 2014; TRAISH et al., 2014; SAAD et al., 2015), Francomano et al. (2014), em um estudo prospectivo com caso controle, demonstraram que a terapia de reposição de testosterona em pacientes hipogonádicos resultou em melhora da obesidade, da pressão arterial, do controle glicêmico e da densidade óssea. Aversa et al. (2010) evidenciaram, num estudo randomizado, controlado com placebo em homens hipogonádicos e com síndrome metabólica, diminuição significativa na espessura da camada média da carótida após doze meses de terapia de reposição com testosterona parenteral. Tais dados sugerem que um grande número de modestas melhorias poderia levar a uma significativa redução do risco cardiovascular. Para isso, tais achados devem ser avaliados em conjunto, e não de forma isolada (HACKETT, 2016).

Especial cuidado é recomendado com pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) já que um possível efeito colateral da terapia de reposição de testosterona seria a retenção de líquidos, provocando uma descompensação do quadro (BHASIN et al., 2010). Alguns estudos, incluindo um com 12 meses de duração, demonstraram que pacientes com ICC crônica moderada (classe III da NYHA) teriam algum benefício com baixas doses de testosterona, desde que não se ultrapassem os valores eugonadais (PUGH et al., 2004; MALKIN et al., 2006; CAMINITI et al., 2009). Se for tomada a decisão de tratar esses pacientes é essencial a verificação dos valores do hematócrito e uma vigilância clínica bem conduzida em intervalos regulares de tempo (DOHLE et al., 2015).

A eritropoiese é estimulada pelos níveis séricos de testosterona, de forma que homens adultos apresentam níveis mais elevados de hemoglobina que as mulheres. Segundo hipóteses, a diminuição dos níveis de hemoglobina em homens idosos seria causada pelos menores níveis de testosterona (CORONA et al., 2013). Apesar do benefício da correção da hemoglobina, valores acima do fisiológico podem aumentar a viscosidade do sangue, levando à trombose. Portanto, é importante monitorar o hematócrito em intervalos regulares, a fim de se evitar eventos adversos graves, sendo contraindicada a reposição com valores de hematócrito maiores que 54% (CORONA et al., 2015). Esse valor é baseado no risco aumentado de mortalidade cardiovascular, de acordo com o estudo de Framingham et al. (1994) confirmado posteriormente pelo trabalho de Boffetta et al. (2013).

Outro risco apontado pela literatura seriam os relacionados à próstata, sendo a hiperplasia prostática benigna (HPB) e o câncer de próstata (CaP) os mais importantes, além de possíveis contraindicações.

A próstata é uma glândula andrógeno-dependente sensível à ação da testosterona. Vários estudos podem ser citados, incluindo ensaios controlados e randomizados, que não conseguiram relacionar um aumento nos sintomas urinários ou outras complicações com a reposição hormonal em homens hipogonadais (DOBS et al., 1999; COMHAIRE, 2000; KENNY et al., 2001; AMORY et al., 2004; KALINCHENKO et al., 2010; SRINIVAS-SHANKAR et al., 2010; TAN et al., 2013). Apesar do pequeno aumento da próstata observado em alguns estudos, esse não se relacionou com os sintomas urinários ou mesmo com os valores séricos de testosterona, tal fato seria explicado porque o volume da próstata não estaria diretamente correlacionado aos sintomas miccionais (BHASIN et al., 2010).

A Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos recomenda que pacientes tratados com hormônio que apresentem sintomas significativos no trato urinário inferior com base no Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS > 19 / sintomas graves) sejam encaminhados ao urologista (BHASIN et al., 2010). As diretrizes da International Consultation on Sexual Medicine (ICSM) reconhecem a segurança demonstrada da TRT em homens com IPSS > 21 com base em numerosos estudos, particularmente após o sucesso do tratamento da obstrução do trato urinário inferior (CALOF et al., 2005; BUVAT et al., 2010).

Entretanto, revisão sistemática conduzida por Kathrins et al. (2016) não encontrou crescimento significativo da próstata devido à terapia de reposição de testosterona. Estudos com pacientes com sintomas leves no trato urinário inferior não demonstraram qualquer alteração ou melhoria nos sintomas após a realização do tratamento. Ainda segundo o trabalho de Kathrins et al. (2016), faltam evidências para sustentar a afirmação de que terapia de reposição de testosterona piora os sintomas do trato urinário inferior ou aumente o volume da próstata quando usada em homens hipogonadais.

Historicamente, CaP metastático tem sido uma contraindicação ao uso da terapia de reposição de testosterona (FOWLER; WHITMORE, 1981). Diversas diretrizes o consideram uma contraindicação (WANG et al., 2008; CRAWFORD et al., 2007; BHASIN et al., 2010; DOHLE et al., 2015), incluindo até mesmo homens com um maior risco de desenvolver a doença (nódulo palpável e PSA aumentado)

(THOMPSON et al., 2004; THOMPSON et al., 2008). A Endocrine Society também firma como contraindicação à terapia de reposição com testosterona pacientes com nódulo palpável ou endureção da próstata associados ou não a valores de PSA superiores a 4ng/mL ou maior que 3ng/mL em homens com alto risco para CaP (raça negra, parente de primeiro grau com câncer de próstata) (BHASIN et al., 2010).

Alguma mudança começou a ser observada com o surgimento do modelo de saturação (MORGENTALER; TRAISH, 2009). O *guideline* da Endocrine Society (BHASIN et al., 2010) defende que homens com risco de desenvolver CaP podem ser tratados desde que passem por avaliação com um urologista e este libere o tratamento. Pacientes hipogonádicos sintomáticos que foram tratados com prostatectomia radical para câncer localizado, sem evidência de doença ativa (PSA mensurável, toque retal digital normal, evidência de metástase óssea/visceral), podem ser criteriosamente considerados para a reposição hormonal. Esta se restringe aos pacientes com baixo risco de recidiva (Escore de Gleason < 8, estágio clínico T1-2, PSA pré-operatório < 10 ng/mL), não devendo ser realizada antes de um ano de seguimento (AGARWAL; OEFELIN, 2005; PASTUSZAK et al., 2013; DOHLE et al., 2015).

Sabe-se que o tratamento com testosterona pode acelerar o câncer de próstata metastático (FOWLER; WHITMORE, 1981 *apud* NIGRO; CHRIST-CRAIN, 2012), sendo a retirada do hormônio a base do tratamento de CaP avançado. Entretanto, Marks et al. (2006) realizaram um ensaio controlado randomizado que visava determinar os efeitos da terapia de reposição de testosterona sobre o tecido da próstata, não encontrando alterações histológicas, de biomarcadores de tecido, de expressão gênica ou de incidência ou mesmo gravidade do câncer relacionadas ao tratamento. Estudo conduzido por Leibowitz et al. (2010) demonstrou que não houve progressão da doença após a terapia de reposição de testosterona em homens que sobreviveram ao câncer de próstata com sintomas hipogonadais. Devido aos dados contrastantes, atualmente recomenda-se uma monitorização cuidadosa em homens idosos que recebem o hormônio.

Em relação à fertilidade e aos caracteres sexuais secundários, tem-se que a fertilidade é significativamente comprometida pela terapia de reposição hormonal, devido ao *down-regulation* das gonadotrofinas. Além disso, ocorre uma atrofia do tecido testicular pela falta de estimulação trófica (FSH/LH). Esses efeitos, porém,

são reversíveis com a interrupção do tratamento (FERNÁNDEZ-BALSELLS et al., 2011). Devido à supressão da produção do hormônio FSH por até nove meses, a reposição de testosterona está contraindicada em pacientes que ainda desejam a paternidade ou que não tenham prole definida. Terapias alternativas poderão ser tentadas pelo casal (BHASIN et al., 2010; BUVAT et al., 2010; DIMOPOULOU, 2015; DOHLE et al., 2015).

Analisando a relação da terapia com ginecomastia e câncer de mama no homem, os estudos mostram que a sensibilidade e o edema da mama podem ocorrer, porém são raros com as doses preconizadas (FERNÁNDEZ-BALSELLS et al., 2011). A ocorrência de câncer de mama no homem é rara e universalmente aceita como contraindicação ao uso da terapia de reposição de testosterona (MEDRAS et al., 2006; THOMAS et al., 2008). Existe o receio de que a aromatização dos andrógenos estimule a proliferação de células cancerígenas (BHASIN et al., 2010; MORALES et al., 2015). Entretanto, não há até o momento estudos que avaliaram causa-efeito em homens hipogonadais submetidos à reposição (HASSAN; BARKIN, 2016). Baseado nas evidências disponíveis atualmente, histórico de câncer de mama continua sendo uma contraindicação formal à reposição de testosterona.

A Endocrine Society Clinical Practice Guidelines recomenda que homens com apneia obstrutiva do sono não tratada ou grave não recebam a terapia de reposição de testosterona, devido aos níveis elevados de testosterona apresentarem efeitos deletérios no sono, uma vez que a testosterona estaria relacionada aos movimentos respiratórios de coordenação central (SCHNEIDER et al., 1986; BARRETT-CONNOR et al., 2008; BHASIN et al., 2010; WITTERT, 2014). Estudos sugerem que a apneia obstrutiva do sono seria mais comum na população hipogonádica quando comparada aos que possuíam níveis normais do hormônio (HASSAN; BARKIN, 2016). A presença de um quadro grave ou não tratado contraindica o uso da terapia (CALOF et al., 2005). Contudo, não há evidências consistentes correlacionando a reposição com apneia obstrutiva do sono ou que esta resulte no início ou piora dessa condição (HANAFY, 2007; DOHLE et al., 2015).

Um possível risco de efeitos hepáticos é descrito na literatura, contudo, este é limitado às preparações orais que são metabolizadas pelo fígado (WESTABY et al., 1977; RHODEN; MORGENTALER, 2004). Novas formulações orais de testosterona são absorvidas pela circulação linfática, não passando pelo sistema porta. A

biodisponibilidade depende da ingestão de uma refeição rica em lipídios, dificultando seu uso rotineiro (HASSAN; BARKIN, 2016).

Por fim, como potencial risco do uso da reposição hormonal, podem-se citar ainda as reações cutâneas, com o eritema e o prurido como as reações mais usuais conforme estudo de Wang et al. (2000). E como reações menos frequentes em doses usuais tem-se a acne e a pele oleosa (AM SOCIETY ANDROL POSITION STATEMENT, 2006; FERNÁNDEZ-BALSELLS et al., 2011).

## **Conclusão**

O hipogonadismo de início tardio é uma entidade clínica comum entre a população masculina idosa, porém ainda com grandes controvérsias nos critérios diagnósticos. A terapia de reposição de testosterona poderá ser indicada quando uma combinação de sintomas causados pelo hipogonadismo e baixos níveis séricos de testosterona estiverem presentes.

Dados da literatura demonstraram que pacientes hipogonadais que receberam TRT podem ter efeitos positivos sobre a obesidade, síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, função sexual e osteoporose.

Ainda são discordantes os impactos do uso da TRT sobre a doença cardiovascular, câncer de próstata e apneia obstrutiva do sono, sendo ainda necessários estudos prospectivos em grandes populações para conclusões mais substanciadas.

Ressalta-se a importância do seguimento regular com atenção nos possíveis efeitos adversos. Estes têm sido minimizados com os recentes avanços das formulações de TRT que facilitaram a individualização da prescrição.

O tratamento de pacientes idosos com hipogonadismo de início tardio necessita de avaliação e abordagem criteriosa e individualizada, com análise dos possíveis riscos e benefícios a fim de se garantir uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com menores impactos nas morbidades associadas ao hipogonadismo.

## MALE HORMONAL REPLACEMENT IN LATE HYPOGONADISM – LITERATURE REVIEW

### ABSTRACT

**Introduction:** in recent years there has been an increase in the population's life expectancy. Estimates show that the elderly are the fastest growing age group. Such growth represents a challenge for maintaining the life quality. Elderly men have a progressive and variable decline in testosterone production. Late-onset hypogonadism is a condition characterized by low levels of total or free testosterone and by a previously established clinical condition. **Objectives:** to define the current indications for testosterone replacement therapy and to evidence the potential risks and benefits of testosterone therapy. **Methods:** it is a literature review that covered original studies, review articles, systematic reviews, meta-analyses, clinical protocols and guidelines of the specialists' societies. The searches were conducted in the data bases EMBASE, PUBMED, SCIELO, LILACS, The New England Journal of Medicine and The Cochrane Library from October to December 2016. All references published before October 2016 were considered for the review. Of the total articles found, 111 were selected. Pre-1975 and non-indexed works were excluded. **Synthesis of data:** According to current levels of evidence, testosterone replacement therapy is indicated in the presence of laboratory-confirmed symptoms of testosterone deficiency and is formally contraindicated in the following situations: polycythemia (hematocrit > 54%), metastatic prostate cancer, history of breast cancer, decompensated heart failure, untreated obstructive sleep apnea and in patients without defined offspring or who choose fertility. Positive effects are expected on obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, sexual function and osteoporosis. It is imperative that all patients are continuously assisted and undergo regular follow-up examinations to prevent possible adverse effects. **Conclusion:** hormone replacement in men is still a controversial subject, even among specialists. Due to the growth in life expectancy seen in recent years, the population of symptomatic men tends to increase. There is evidence of the safety and efficacy of androgen replacement therapy in symptomatic patients with low serum testosterone, provided that the contraindications are observed.

Key words: Late hypogonadism. Testosterone. Replacement therapy.

## Referências

ABDO, C.H.N.; AFIF-ABDO, J. Estudo populacional do envelhecimento (EPE): primeiros resultados masculinos. *Rev Bras Med*, v. 64. p. 379-383, 2007. Disponível em <[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=3629](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3629)>. Acesso em: 31 de ago. 2016.

AFIADATA, A.; ELLSWORTH, P. Testosterone Replacement Therapy: Who to Evaluate, What to Use, How to Follow, and Who is at Risk? *Hospital Practice*, v. 42.p. 69-82, 2014.

AGARWAL, P. K.; OEFELEIN, M. G. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol*, v. 173.p. 533-536, 2005.

AMERICAN SOCIETY OF ANDROLOGY. Testosterone replacement therapy for male aging: ASA position statement. *J Androl*, v. 27.p. 133-134, 2006.

AMORY, J. K.et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89.p. 503-510, 2004.

AVERSA, A. et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med*, v. 7.p. 3495–3503, 2010.

BARRETT-CONNOR, E. et al. The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and sleep-disordered breathing. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 93.p. 2602-2609, 2008.

BASARIA, S. et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*, v. 363. p. 109-122, 2010.

BECHER, E.; TORRES L.; GLINA S. *Consenso Latino-Americano sobre DAEM*. São Paulo: PlanMark, 2013. Disponível em:<[http://www.slamsnet.org/static/OS\\_3358-ConsLatino-Americano-DAEM\\_pt.pdf](http://www.slamsnet.org/static/OS_3358-ConsLatino-Americano-DAEM_pt.pdf)>. Acesso em: 21 de ago. 2016.

BHASIN, S.et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 95.p. 2536-2559, 2010.

BHATTACHARYA, R.; BHATTACHARYA, S. Late-Onset Hypogonadism and Testosterone Replacement in Older Men. *Clin Geriatr Med*, v. 31.p. 631-644, 2015.

BOFFETTA, P. et al. A U-shaped relationship between hematocrit and mortality in a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol*, v. 42.p. 601-615, 2013.

BOLONA, E. R. et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Pro*, v. 82, p. 20-28, 2007.

BORST, S.; YARROW, J. Injection of testosterone may be safer and more effective than transdermal administration for combating loss of muscle and bone in older men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 308.p. 1035-1042, 2015.

BRAMBILLA, D.J. et.al. The Effect of Diurnal Variation on Clinical Measurement of Serum Testosterone and Other Sex Hormone Levels in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v.94. p.907-913, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2681273/#!po=84.3750>>. Acesso em: 29 out. 2016.

BRILL, K. T. et al. Single and combined effects of growth hormone and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab.*, v. 87.p. 5649-5657, 2002.

BUVAT, J. et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med*, v. 7.p. 1627-1656, 2010.

CALOF, O. M. et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a metaanalysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v. 60.p. 1451-1457, 2005.

CAMINITI, G. et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol*, v. 54. p. 919-927, 2009.

CARDOSO, P. Hipogonadismo de início tardio. In: BARROS, F.; FIGUEIREDO, R. Manual de medicina sexual visão multidisciplinar. 1 ed. 2014, v. 1. p. 299-302.

CHUEH, K. S. et al. The Comparison of the Aging Male Symptoms (AMS) Scale and Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) Questionnaire to Detect Androgen Deficiency in Middle-Aged Men. *Journal of Andrology*, v. 33. n. 5, 2012.

COMHAIRE, F. H. Andropause: hormone replacement therapy in the aging male. *Eur Urol*, v. 38.p. 655-662, 2000.

Copenhagen Study Group for Liver Diseases. Testosterone treatment of men with alcoholic cirrhosis: a double-blind study. *Hepatology*, v. 6.p.807-813, 1986.

CORONA, G. et al. Risks and benefits of late on set hypogonadism treatment: an expert opinion. *World J Mens Health*, v. 31.p. 103-125, 2013.

CORONA, G. et al. Testosterone Replacement Therapy and Cardiovascular Risk: A Review. *World. J Mens Health*, v. 33.p. 130-142, 2015.

CRAWFORD, E. D. et al. The association of time of Day and serum testosterone concentration in a large screening population. *BJU Int*, v. 100.p. 509-513, 2007.

DANDONA, P; ROSENBERG, M. T. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract*, v. 64.p. 682-696, 2010.

DHINDSA, S. et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89.p. 5462-5468, 2004.

DHINDSA, S. et al. Testosterone concentrations in diabetic and non-diabetic obese men. *Diabetes Care*, v. 33.p. 1186-1192, 2010.

DIMOPOULOU, C. et al. EMAS position statement: Testosterone replacement therapy in the aging male. *Maturitas*, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.11.003>>. Acesso em: 17 nov. 2016.

DOBS, A. S. et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation- enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 84.p. 3469-3478, 1999.

DOHLE, G. R. et al. Male Hypogonadism. 2015. Guidelines. Disponível em: <[http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism\\_LR1.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism_LR1.pdf)>. Acesso em: 17 nov. 2016.

EMMELOT-VONK, M. H. et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA*, v. 299. p. 39-52, 2008.

ERVATTI, L.R.; BORGES, G.M.; JARDIM, A.P. Mudança demográfica no Brasil no início do século XXI: subsídios para as projeções da população. IBGE: Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv93322.pdf>>. Acesso em: 31 de ago. 2016.

FELDMAN H.A. et al. Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 87.p. 589-598, 2002.

FENELEY, M.R.; CARRUTHERS, M. I. Testosterone treatment good for the prostate. Study of safety during long term treatment. *J Sex Med*, Jun. 2012. Disponível em<[http://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095\(15\)34066-2/pdf](http://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095(15)34066-2/pdf)>. Acesso em: 31 de ago. 2016.

FERNANDEZ-BALSELLS, M. M. et al. Clinical reviews 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systemic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Meta*, v. 95.p. 2560-2575, 2010.

FERNÁNDEZ-BALSELLS, M. M. et al. Natural history of nonfunction in pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 96.p. 905-912, 2011.

FINKLE, W. D. et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarct on following testosterone therapy prescription in men. *Plo S One*, v. 9. 2014.

FOWLER, J.E. Jr.; WHITMORE, W. F. Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol*, v. 126.p. 372-375, 1981.

FRANCOMANO, D. et al. Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol*, 2014.

FREDERICK C.W. et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *The New England Journal of Medicine*, v. 363, 2010. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0911101>> Acesso em: 29 de out. 2016.

GAGNON, D. R. et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease—the Framingham study: a 34-year follow up. *Am Heart J*, v. 127.p. 674-682, 1994.

GLUUD, C. et al. Copenhagen Study Group for Liver Diseases. Testosterone treatment of men with alcoholic cirrhosis: a double-blind study. *Hepatology*, v. 6.p.807-813, 1986.

GOODMAN, N. et al. AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of testosterone and cardiovascular risk. *Endocr Pract*, v. 21.p. 1066-1073, 2015.

GOOREN L. Advances in the Management of Testosterone Deficiency. In: *Frontiers of Hormone Research*. Basel, Karger, 2009, v. 37. p. 62-73.

GOOREN, L. Testosterone Preparations for Treatment of Hypogonadal Men. *Men's Health*, p. 35-40, 2013.

HACKETT, G. Na update on the role of testosterone replacement therapy in the management of hypogonadism. *Ther Adv Urol*, v. 8.p.147-160, 2016.

HAIDER, A. et al. A safety study of administration of parenteral testosterone undecanoate to elderly men over minimally 24 months. *Andrologia*, v. 42.p. 349-355, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21105885>>. Acesso em: 26 de ago. 2016.

HAIDER, A. et al. Effects of long-term testosterone therapy on patients with 'diabesity': results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol*, v. 2014, 2014.

HALL, S. A. et al. Treatment of symptomatic androgen deficiency. *Arch Intern Med*, v. 168.p. 1070-176, 2008.

HANAFY, H. M. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med*, v. 4.p. 1241-1246, 2007.

HASSAN, J; BARKIN, J. Testosterone deficiency syndrome: benefits, risks, and realities associated with testosterone replacement therapy. *Can J Urol*, v. 23. p. 20-30, 2016.

HAYES, F.; DWYER, A.; PITTELOUD, N. Hypogonadotropic Hypogonadism (Hh) and Gonadotropin Therapy. *Updated*, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279078/>>. Acesso em: 21 de ago. 2016.

HOHL, A. et al. Evaluation of late-onset hypogonadism (andropause) treatment using three different formulations of injectable testosterone. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 53, n. 8, p. 989-995, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302009000800013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000800013&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 20 ago. 2016.

ISIDORI, A. M. et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol*, v. 63.p. 381-394, 2005.

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

JONES, T. H. et al. TIMES2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*, v. 34.p. 828-837, 2011.

KALINCHENKO, S. Y. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double blinded placebo-controlled Moscow study. [Correção publicada em *Clin Endocrinol (Oxf)*, v. 75. p. 275, 2011]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v. 73. p. 602-612, 2010.

KATHRINS, M. et al. The Relationship Between Testosterone-Replacement Therapy and Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review. *Urology*, v. 88.p. 22-32, 2016.

KELLEHER, S.; CONWAY, A. J.; HANDELSMAN D. J. Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. *Clinical Endocrinology*, v. 55.p. 531-536, 2001.

KENNY, A. M.et al. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v. 56. p. M266-M272, 2001.

KÜHNERT B. et al. Testosterone substitution with a new transdermal, hydroalcoholic gel applied to scrotal or non-scrotal skin: a multicentre Trial. *European Journal of Endocrinology*, v. 153.p. 317-26, 2005.

KUPELIAN, V. et al. Is there a relationship between sex hormones and erectile dysfunction? Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, v. 176.p. 2584-2588, 2006.

LAKSHMAN, K.M.; BASARIA S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clinical Interventions in Aging*, v. 4, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2785864/>>. Acesso em: 25 ago. 2016.

LEIBOWITZ, R. L. et al. Testosterone replacement in prostate cancer survivors with hypogonadal symptoms. *BJU International*, v. 105.p. 1397-1401, 2010.

LILLY. Axeron™ Eli Lilly do Brasil Ltda. Solução tópica a 2% contendo 30 mg de testosterona em 1,5 mL de solução. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10829692015&pIdAnexo=2995819](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10829692015&pIdAnexo=2995819)>. Acesso em: 13 nov. 2016.

MALKIN, C. J.et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*, v. 27. p. 57-64, 2006.

MARBERGER, M.; WILSON, T. H.; RITTMASER, R. S.; Low serum testosterone levels are poor predictors of sexual dysfunction. *BJU international*, v. 108. p. 256-262, 2011.

MARKS, L. S. et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA*, v. 296.p. 2351–2361, 2006.

MATSUMOTO, A.M. Diagnosis and Evaluation of Male Hypogonadism. Faculty and Disclosures, *CME*, 2009. Disponível em: <<http://www.medscape.org/viewarticle/575491>>. Acesso em: 23 de ago. 2016.

MEDRAS, M. et al. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat*, v. 96. p. 263-265, 2006.

MINER, M.; BARKIN, J.; ROSENBERG, M. T. Testosterone deficiency: myth, facts, and controversy. *Can J Urol*, v. 21. p. 39-54, 2014.

MINER, M.; CANTY, D. J.; SHABSIGH, R. Testosterone Replacement therapy in hypogonadal men: assessing benefits, risks and Best practices. *Postgrad Med*, v. 120.p. 130-148, 2008.

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

MORGENTALER, A.; TRAISH, A. M. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol*, v. 55.p. 310-320, 2009.

MOSKOVIC, D.J. et al. The 20-year public health impact and direct cost of testosterone deficiency in U.S. men. *J Sex Med*, v. 10.p. 562-569, 2013.

MURALEEDHARAN, V. et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*, v. 169.p. 725-733, 2013.

NIESCHLAG, E. et al. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update*, v. 10. p. 409-419, 2004.

NIGRO, N.; CHRIST-CRAIN, M. Testosterone treatment in the aging male: myth or reality? *Swiss Med Wkly*, v. 142. 2012. Disponível em: <<http://www.smw.ch/content/smw-2012-13539/>>. Acesso em: 12 nov. 2016.

PADUCH, D. A. et al. The Laboratory Diagnosis of Testosterone Deficiency. American Urological Association Education and Research. *American Urological Association*, 2013. Disponível em: <<https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Testosterone-Deficiency-WhitePaper.pdf>>. Acesso em: 5 set. 2016.

PASTUSZAK, A. W. et al. Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation. *Int J Impot Res*, v. 25.p. 24-28, 2013.

PETAK, S.M et al. American Association of Clinical Endocrinologists: Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients – 2002 update. *Endocrine practice*, v. 8. n. 6, 2002.

PINSKY, M.R.; HELLSTROM, W.J.G. Hypogonadism, ADAM, and hormone replacement. *Therapeutic Advances in Urology*, v. 2. p. 99-104. 2010. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3126089/pdf/10.1177\\_1756287210369805.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3126089/pdf/10.1177_1756287210369805.pdf)>. Acesso em: 21 de ago. 2016.

PUGH, P. J. et al. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart*, v. 90.p.446-447, 2004.

RHODEN, E. L. et al. The relationship of serum testosterone to erectile function in normal aging men. *J Urol*, v. 167.p. 1745-1748, 2002.

RHODEN, E. L.; MORGENTALER, A. Risks of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med*, v. 350. p. 482-492, 2004.

SAAD, F. et al. Elderly men over 65 years of age with late-onset hypogonadism benefit as much from testosterone treatment as do younger men. *Korean J Urol*, v. 56.p. 310-317, 2015.

SAAD, F. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*, v. 165.p. 675-685, 2011.

SALEHIAN, B.et al. Pharmacokinetics, bioefficacy, and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate - a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 80.p. 3567-3575, 1995.

SCHNEIDER, B. K. et al. Influence of testosterone on breathing during sleep. *J Appl Physiol*, v. 61.p. 618-623, 1986.

SHORES, M. M. et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 97.p. 2050-2058, 2012.

SNYDER, P. J. et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 84.p. 2647–2653, 1999.

SNYDER, P. J. et al. Effects of transdermal testosterone treatment on serum lipid and apolipoprotein levels in men more than 65 years of age. *Am J Med*, v. 111. p. 255-260, 2001.

SRINIVAS-SHANKAR, U. et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 95.p. 639-650, 2010.

STEPAN, J. J. et al. Castrated Men Exhibit Bone Loss: Effect of Calcitonin Treatment on Biochemical Indices of Bone Remodeling. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 69. p. 523-527. 1989.

SWERDLOFF, R.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.

TAN, W. S. et al. Efficacy and safety of long acting intramuscular testosterone undecanoate in aging men: a randomized controlled study. *BJU Int*, v. 111.p. 1130-1140, 2013.

THOMAS, S. R. et al. Invasive breast cancer after initiation of testosterone replacement therapy in a man – a warning to endocrinologists. *Endocr Pract*, v. 14.p. 201-203, 2008.

THOMPSON, I. M. et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*, v. 98.p. 529-534, 2006.

THOMPSON, I. M. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*, v. 350. p. 2239-2346, 2004.

TRAISH, A. et al. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract*, v. 68.p. 314-329, 2014.

TRAVISON, T.G. et al. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 92.p. 549-555, 2007.

VELAZQUEZ, I.; ALTER B.P.; Androgens and Liver Tumors: Fanconi's Anemia and Non-Fanconi's Conditions. *American Journal of Hematology*, v. 77.p. 257–267, 2004.

VIGEN, R.et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels [Correção publicada em *JAMA*, v. 311. p.967, 2014]. *JAMA*, v. 310.p. 1829-1836, 2013.

WANG, C. et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EUA, EAA, and ASA recommendations. *European Journal of Endocrinology*, v. 159, n. 5, p. 507514, 2008.

WANG, C.et al. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89.p.3821-3829, 2004.

WANG, C. et al. Pharmacokinetics of Transdermal Testosterone Gel in Hypogonadal Men: Application of Gel at One Site Versus Four Sites: A General Clinical Research Center Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 85. n. 3, 2000.

WANG, C. et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 85.p. 2839-2853, 2000.

WESTABY, D.et al. Liver damage from long-term methyl testosterone. *Lancet*, v. 2.p. 262-263, 1977.

WHITSEL, E.A. et al. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med*, v. 111. p. 261-269, 2001.

WITTERT, G. The relationship between sleep disorders and testosterone in men. *Asian J Androl*, v.16.p .262-265, 2014.

ZITZMANN, M.; NIESCHLAG, E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol*, v. 161. p. 73-88. 2000.