

Hipogonadismo Masculino Tardio ou DAEM: Tratamento

Autoria:

Anna Maria Martits

Elaine M F Costa

Aguinaldo C. Nardi

Archimedes Nardoza Jr

Fernando Nestor Facio Jr

Geraldo Faria

Wanderley M Bernardo

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

As recomendações foram sustentadas pela evidência obtida nas bases de dados Medline, Embase, Lilacs e Cochrane, utilizando-se das seguintes estratégias: ((((((Aged OR Aging) AND (Androgens/deficiency OR Hypogonadism OR Testosterone/deficiency)) AND (Hormone Replacement Therapy) AND (Aging/blood OR Androgens/blood* OR Androgens OR Androstenedione/blood OR Body Mass Index OR Body Weight OR Dehydroepiandrosterone/blood* OR Dehydroepiandrosterone Sulfate/blood* OR Dihydrotestosterone/blood OR Gonadal Steroid Hormones/blood* OR Gonadotropins/blood OR Gonadotropins OR Pituitary Hormones OR Hormones/blood* OR Hormones/physiology OR Hypogonadism/blood OR Hypothalamo-Hypophyseal System OR Immunoassay OR Luteinizing Hormone OR Luteinizing Hormone/blood OR Radioimmunoassay OR Radioimmunoassay/methods OR Radioimmunoassay/standards* OR Reagent Kits, Diagnostic/standards OR Sex Hormone-Binding Globulin/analysis OR Testosterone OR Testosterone/blood* OR Testosterone/metabolism OR Hematocrit OR Liver function tests OR prostatic neoplasms OR Continuity of Patient Care OR consultation OR monitoring)))) AND (Diagnosis/Broad[filter]) AND ("last 5 years"[Pdat]))) OR ((((((Aged OR Aging) AND (Androgens/deficiency OR Hypogonadism OR Testosterone/deficiency)) AND (Hormone Replacement Therapy) AND (Aging/blood OR Androgens/blood* OR Androgens OR Androstenedione/blood OR Body Mass Index OR Body Weight OR Dehydroepiandrosterone/blood* OR Dehydroepiandrosterone Sulfate/blood* OR Dihydrotestosterone/blood OR Gonadal Steroid Hormones/blood* OR Gonadotropins/blood OR Gonadotropins OR Pituitary Hormones OR Hormones/blood* OR Hormones/physiology OR Hypogonadism/blood OR Hypothalamo-Hypophyseal System OR Immunoassay OR Luteinizing Hormone OR Luteinizing Hormone/blood OR Radioimmunoassay OR Radioimmunoassay/methods OR Radioimmunoassay/standards* OR Reagent Kits, Diagnostic/standards OR Sex Hormone-Binding Globulin/analysis OR Testosterone OR Testosterone/blood* OR Testosterone/metabolism OR Hematocrit OR Liver function tests OR prostatic neoplasms OR Continuity of Patient Care OR consultation OR monitoring)))) AND (Etiology/Broad[filter]) (age OR aged OR aging) AND (andropause OR gonadal OR deficiency OR hypogonadism OR hypogonadal)

AND (testosterone OR androsterone OR DHEA OR dehydroepiandrosterone OR androgen OR androgenic OR nandrolone OR replacement OR steroids OR anabolic OR sex OR hormone) AND (muscles OR strength OR cognitive OR function OR cognition OR mental OR performance OR diabetic OR diabetes OR obesity OR body OR fat OR obese OR mass OR hyperinsulinaemia OR adiposity OR libido OR sexual OR behavior OR quality of life OR life style OR lipids OR carbohydrates OR metabolism) (((age OR aged OR aging) AND (andropause OR gonadal OR deficiency OR hypogonadism OR hypogonadal) AND (testosterone OR androsterone OR DHEA OR dehydroepiandrosterone OR androgen OR androgenic OR nandrolone OR replacement OR steroids OR anabolic OR sex OR hormone))) AND (Polycythemia OR Prostatic Neoplasms OR Cardiovascular Diseases OR Liver Diseases OR Sleep Apnea Syndromes OR Metabolic Syndrome)

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

INTRODUÇÃO

Os benefícios da terapia de reposição androgênica em homens hipogonádicos jovens estão bem documentados, especialmente porque a restauração das concentrações de testosterona nos limites normais mantém e restaura as funções sexuais, a energia, o humor, o desenvolvimento de massa muscular e o aumento de massa óssea. No entanto, a relação custo/benefício da reposição com testosterona na Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino (DAEM) permanece controversa¹(A).

1. QUAL É O PAPEL DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA (TRA) NA RESTAURAÇÃO DA MASSA ÓSSEA, FORÇA MUSCULAR E COMPOSIÇÃO CORPORAL?

Não há dúvidas que a TRA tem um efeito positivo sobre a massa óssea. O tratamento com testosterona determina significativa melhora da massa óssea em homens hipogonádicos de todas as idades²(B). Esse efeito torna-se tanto mais evidente quanto maior for o tempo de tratamento e a gravidade do hipogonadismo³(A).

Os efeitos da TRA na força muscular em homens com DAEM geralmente são avaliados de maneira indireta, através da análise do desempenho nas atividades físicas e da composição corporal. Neste sentido, a utilização de testosterona transdérmica na dose de 50mg/d por um período de 6 meses foi capaz de aumentar a força muscular e massa magra dos pacientes, melhorando a função física e a qualidade de vida dos mesmos⁴(A). A avaliação direta do tamanho do músculo em pacientes idosos portadores de doença crônica com perda de massa muscular e DAEM, evidenciou que a terapia com testosterona em pacientes idosos, determinou aumento do tamanho do músculo e melhora na força muscular, melhorando o desempenho nas atividades físicas⁵(B).

O efeito mais reprodutível do tratamento com testosterona é o aumento da massa magra tanto em pacientes hipogonádicos como em homens saudáveis. Ainda que por um curto período de tempo, o tratamento com testosterona transdérmica aumenta a massa muscular em homens hipogonádicos acima de 40 anos³(A)⁶(B).

Por outro lado, os estudos que avaliaram a redução de massa gorda como efeito direto do tratamento com testosterona são controversos. Uma discreta diminuição na massa gorda dos pacientes tratados por vezes é observada³(A). A terapia com testosterona resulta em uma significativa redução da circunferência abdominal que é um indicador de gordura visceral⁷(A). No entanto, esse benefício não é evidenciado nos tratamentos em curto prazo⁸(A).

A redução do IMC e da circunferência abdominal pode não ocorrer em todos os pacientes, mas a diminuição da gordura visceral é evidente quando analisada diretamente através de Ressonância magnética. Portanto, a terapia com testosterona diminui seletivamente o acúmulo de gordura visceral, porém

a mudança na composição corporal total não é observada em todos os pacientes⁶(B)⁹(A).

Essa divergência nos achados quanto aos efeitos da testosterona na redução da massa magra pode estar relacionada à dose ou via de administração da testosterona ou ainda pelo efeito direto desta sobre o aumento da massa magra. Em última análise, a reposição com testosterona melhora a composição corporal de pacientes com níveis baixos desse hormônio²(B).

O uso do GH em associação com a testosterona parece exercer um efeito sinérgico sobre a melhora da composição corporal, da força muscular e conseqüentemente da qualidade de vida dos homens com DAEM e pode ser uma opção terapêutica a ser considerada nestes pacientes^{10,11}(A).

Recomendação

A terapia de reposição com testosterona melhora a massa óssea, a força muscular e a composição corporal nos pacientes com DAEM e os efeitos são tanto melhores quanto maior o tempo de tratamento e a gravidade do hipogonadismo. Recomenda-se fortemente a utilização de testosterona em pacientes com DAEM para melhorar massa óssea, força muscular e composição corporal.

2. QUAL É O PAPEL DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA (TRA) NA RESTAURAÇÃO DA LIBIDO E FUNÇÃO SEXUAL?

A eficácia da terapia de reposição com testosterona nos sintomas sexuais está bem estabelecida, independente da via de administração, porém no que diz respeito à eficácia da forma oral, os trabalhos são controversos. O tratamento com testosterona, independentemente da via de administração, melhora a função sexual e restaura a libido em homens com níveis baixos de testosterona¹²⁻¹⁵(B) já nos primeiros três meses de tratamento¹⁶(C). No entanto a testosterona parece não exercer nenhum efeito na função sexual de homens eugonádicos¹²(B). A testosterona injetável de longa duração demonstrou melhor tolerabilidade e ação mais fisiológica¹⁵(B), já a forma oral não se mostrou eficaz na melhora dos sintomas sexuais¹⁷(A).

Estudos sugerem uma relação direta entre a testosterona livre e a vasodilatação dos corpos cavernosos. Assim sendo, a terapia com testosterona exerce um efeito sinérgico nos pacientes com DAEM que responderam parcialmente aos inibidores da fosfodiesterase melhorando significativamente a função erétil desses pacientes^{12,13,18}(B). Em última análise, quando a disfunção erétil não responde ao tratamento com testosterona, a combinação com inibidores da fosfodiesterase poderá ser considerada²(B).

Não só a testosterona, mas o DHEA tem sido considerado um andrógeno importante para uma adequada função sexual, porém a sua eficácia na melhora dos sintomas sexuais e disfunção erétil não foi demonstrada²¹(A).

Recomendação

A terapia de reposição com testosterona está indicada para melhorar a libido e função sexual apenas nos pacientes com níveis baixos de testosterona. Recomenda-se o uso de testosterona para melhorar libido e função sexual nos pacientes com DAEM.

3. QUAL É O PAPEL DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA (TRA) NA MELHORA DO HUMOR, DA QUALIDADE DE VIDA E DAS FUNÇÕES COGNITIVAS?

A influência da reposição com testosterona na qualidade de vida de homens mais velhos tem sido amplamente avaliada. Embora a maioria dos estudos não tenha boa evidência, sugere-se uma importante melhora na qualidade de vida após reposição com testosterona em ambos homens hipo e eugonádicos.

Comparando-se a qualidade de vida de homens com DAEM que utilizam testosterona com aqueles que não utilizam, a melhora na qualidade de vida do grupo que utiliza testosterona pode ser relativa, ou seja, determinada pelo declínio na qualidade de vida do grupo placebo, sugerindo um possível efeito positivo da testosterona em prevenir o declínio da qualidade de vida com a idade³(A). Além disso, a melhora da função e domínio físico e dos sintomas somáticos e sexuais com a reposição com testosterona melhora a qualidade de vida do paciente com DAEM, podendo constituir uma importante estratégia terapêutica na velhice⁵(B)⁴(A).

Os efeitos da reposição com testosterona nas funções cognitivas, no humor e na sensação de bem estar em homens com DAEM ainda não são claros. Contudo, estudos com ótima evidência têm demonstrado que a reposição com testosterona, independente da via de administração, da dose ou do tempo de tratamento não afetou a função cognitiva ou o humor ou a qualidade de vida de homens com DAEM^{22,23}(A)²⁴(B).

Recomendação

A reposição com testosterona melhora o humor e a qualidade de vida de homens com DAEM, no entanto, não há evidências do efeito direto da testosterona sobre estes, bem como sobre a função cognitiva. Recomenda-se fortemente a não utilização de testosterona para melhorar especificamente o humor, a qualidade de vida ou as funções cognitivas de homens com DAEM.

4. QUAL É A INFLUÊNCIA DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA (TRA) SOBRE O METABOLISMO DE CARBOIDRATOS E LIPÍDEOS?

A hiperinsulinemia e a resistência à insulina (RI) são antecedentes do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e a síndrome metabólica, por sua vez, é caracterizada por RI associada à alterações do perfil lipídico dentre outras. O DM2 é frequentemente associado ao hipogonadismo masculino, além disso sugere-se que a reposição com testosterona melhora o controle glicêmico bem como a massa gorda em pacientes com DM2²⁵(B).

A terapia de reposição com testosterona injetável tem se mostrado eficaz na melhora da RI e do controle glicêmico com uma redução significativa da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada (HbA1c) em homens hipogonádicos com diabetes tipo 2⁷(**A**) ou síndrome metabólica¹⁶(**C**). Eficácia semelhante foi observada também nos parâmetros da síndrome metabólica, com importante redução da circunferência abdominal, pressão arterial, concentrações de colesterol total, LDL e triglicérides e elevação dos níveis de HDL, mesmo sem mudanças no padrão alimentar¹⁶(**C**). Um efeito adicional aos descritos acima foi observado com a administração de testosterona de longa duração. Os pacientes com DAEM e síndrome metabólica obtiveram uma redução drástica nos níveis de insulina, leptina, HOMA-R e marcadores inflamatórios como IL-1 β , TNF α e PCR⁹(**A**).

A associação de testosterona com um inibidor da aromatase determina uma elevação significativa da relação testosterona/estradiol que determinou uma redução importante nos níveis de triglicérides nesses pacientes. Portanto, essa associação pode ser particularmente útil nos pacientes com hipertrigliceridemia. Todavia, a segurança do uso dessa associação ainda não está estabelecida²⁶(**A**).

Em última análise, os efeitos da testosterona no metabolismo dos carboidratos e lipídeos ainda são incertos. O tratamento com testosterona em homens hipogonádicos com DM2 e/ou síndrome metabólica pode trazer (ainda sem provas) benefícios para o seu estado metabólico²(**B**).

Especula-se a respeito do papel da queda do DHEA relacionada com a idade sobre o metabolismo dos carboidratos. Os raros estudos que abordaram esse tema, sugerem que o DHEA não exerce nenhum efeito sobre o metabolismo dos carboidratos²⁷(**B**).

Recomendação

Os efeitos, bem como os benefícios da reposição com testosterona sobre o metabolismo de carboidratos e lipídeos ainda é controverso. Recomenda-se a reposição com testosterona em homens com DAEM e síndrome metabólica como tratamento coadjuvante para melhorar o perfil metabólico desses pacientes.

5. QUAL É O RISCO DE TRA COM RELAÇÃO À EXACERBAÇÃO DE DOENÇA PROSTÁTICA?

Infelizmente, até o momento, não há um consenso sobre o padrão de resposta do PSA à terapia com testosterona. Argumenta-se que um aumento significativo do PSA após o início da reposição com testosterona pode ser um sinal de Ca de próstata. No entanto, uma grande parte dos estudos não sustenta este argumento.

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

A TRT determina elevação discreta do PSA na maioria dos pacientes sem alterações prostáticas e essa elevação é independente da idade do paciente, do modo de reposição ou dos níveis basais de PSA e de testosterona total e livre²⁸(**B**). Em pacientes portadores de Ca intra-prostático com normalização do PSA após braquiterapia permanente ou radioterapia externa que evoluíram com hipogonadismo, o tratamento com testosterona determinou um aumento discreto do PSA sem sinais de recorrência ou progressão do câncer^{29,30}(**C**) e naqueles que foram submetidos à prostatectomia radical os níveis de PSA não se alteraram³¹(**B**). Em todos esses estudos os níveis de testosterona foram mantidos dentro da normalidade. Por outro lado, quando os níveis séricos de testosterona são mantidos acima dos valores da normalidade em pacientes tratados previamente para Ca de próstata, mesmo com associação de inibidores da 5 α redutase, os níveis de PSA se elevam significativamente³²(**B**).

Em pacientes que receberam tratamento curativo para o câncer de próstata localizado de baixo risco com a prostatectomia radical e/ou radioterapia, sem evidência de doença ativa, deve-se avaliar os riscos e benefícios do TRT. Não há um consenso sobre o momento da determinação dos tratamentos de cura consolidadas com esta intenção em câncer de próstata localizado. Estudos com poucos pacientes e de curto prazo sugerem que, após 1 ano de tratamento poderia dar início ao TRT se o paciente estiver curado.

Os dados disponíveis da literatura indicam que: 1. A incidência de Ca de próstata em homens com hipogonadismo tardio em TRT não é maior que na população em geral³³(**B**); 2. A TRT em homens idosos com hipogonadismo tardio parece ter um leve efeito no tecido prostático³⁴(**A**); 3. Nos pacientes tratados de câncer de próstata por prostatectomia radical, braquiterapia ou radioterapia a TRT pode ser usada com cautela e o seguimento dos pacientes deve ser constante^{29,30}(**C**); 4. Altas doses de testosterona, mesmo associadas à inibidores da 5 α redutase causam elevação significativa do PSA³²(**B**).

Maior risco de Ca de próstata foi observado em homens com maiores níveis de estrona³⁵(**A**), porém estudos com um maior número de pacientes devem ser realizados para confirmar essa observação.

Recomendação

A manutenção da testosterona em níveis fisiológicos eleva os níveis de PSA, porém não eleva a incidência de Ca de próstata. Homens tratados com sucesso para câncer de próstata e diagnosticados com hipogonadismo são candidatos a TRT após um prudente intervalo de observação e se não houver evidência clínica ou laboratorial de recidiva da doença. Os riscos e benefícios da TRT devem ser claramente entendidos pelo paciente e o acompanhamento do tratamento deve ser particularmente cuidadoso. Os dados de segurança nesta situação clínica são ainda limitados. Recomenda-se a manutenção de níveis séricos fisiológicos de testosterona e o monitoramento do PSA em todos os pacientes em reposição com testosterona.

6. QUAL É O PAPEL DA TRA NO AUMENTO DO RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR?

Os efeitos da TRT no risco cardiovascular parecem estar associados com os efeitos adversos na policitemia, no perfil lipídico e na apneia do sono, por outro lado, a TRT determina diminuição do IMC e melhora o perfil lipídico, promovendo um benefício cardiovascular³³(**B**). A manutenção dos níveis séricos de testosterona dentro da normalidade não determina alterações significativas na hemoglobina e perfil lipídico, diminuindo o risco de desenvolver policitemia e consequentemente os eventos cardiovasculares e vasculares^{36,37}(**B**).

A hiperinsulinemia e a resistência à insulina (RI) são componentes essenciais da síndrome metabólica que, por sua vez, está associada a um maior risco cardiovascular. A TRT melhora os componentes da síndrome metabólica em paciente hipogonádicos com DM2, reduzindo o risco cardiovascular³⁸(**A**).

Recomendação

Não há evidências que a TRT, por si só, aumenta o risco cardiovascular. Recomenda-se a manutenção dos níveis séricos de testosterona dentro da normalidade para que os fatores de risco cardiovascular como a policitemia e a resistência à insulina sejam minimizados, reduzindo assim o risco cardiovascular global.

7. QUAL O RISCO DE POLICITEMIA A TRA?

A policitemia secundária é um importante evento adverso da TRT. Vários autores já demonstraram que e a sua ocorrência está relacionada à manutenção de níveis séricos elevados de testosterona independentemente do tempo de tratamento^{33,36,37}(**B**). Portanto, as evidências disponíveis até o momento indicam que a manutenção dos níveis séricos de testosterona dentro da média da normalidade não determina policitemia³⁹(**B**).

Recomendação

O aparecimento de policitemia está diretamente relacionado á níveis suprafisiológicos de testosterona sérica. Recomenda-se a monitorização de hemoglobina e hematócrito em todos os pacientes em TRT e a manutenção dos níveis séricos de testosterona dentro da normalidade para minimizar o risco de policitemia.

8. QUAL É A HEPATOTOXICIDADE DA TRA?

A hepatotoxicidade decorrente da TRT é um evento raro e limitado quase que exclusivamente ao uso de preparações orais 17 α -alquiladas como a fluoxymesterona e metiltestosterona, que são altamente hepatotóxicas, podendo causar desenvolvimento de adenomas hepatocelulares, carcinomas hepáticos, colestases e cistos hemorrágicos do fígado¹(**A**). A utilização a longo prazo de outras preparações de testosterona não determina alteração na função hepática de homens com hipogonadismo tardio^{33,37}(**B**).

Recomendação

Apenas as preparações orais 17 α -alquiladas como a fluoxymesterona e metiltestosterona apresentam hepatotoxicidade. Não recomenda-se a monitorização da função hepática de pacientes em TRT com qualquer outra forma farmacêutica

9. QUAL É O EFEITO DA TRA NA APNEIA DO SONO? HÁ OUTROS EFEITOS COLATERAIS?

A reposição com testosterona tem sido relacionada com a piora ou desencadeamento de apneia do sono em homens tratados com altas doses de testosterona¹(A). A administração de testosterona em pacientes com apneia do sono e disfunção erétil associada à níveis baixos de testosterona melhora os sintomas sexuais e não piora a apneia do sono⁴⁰(C).

A ginecomastia é uma complicação benigna, infrequente e geralmente reversível, consequência da aromatização da testosterona em estradiol nos tecidos periféricos. A infertilidade e a diminuição do volume testicular estão relacionadas a doses supra-fisiológicas de testosterona. A retenção de sódio e água pode ocorrer durante a reposição e, geralmente, apresenta significado clínico naqueles pacientes com descompensação cardíaca, hipertensão ou insuficiência renal. As reações cutâneas como eritema e prurido são comuns com a utilização dos adesivos. As injeções intramusculares podem causar dor local, nódulos, eritemas e furúnculos. Acne, oleosidade da pele, aumento de pelos corporais e “flushing” cutâneo são complicações benignas e reversíveis que não trazem maiores preocupações¹(A).

Recomendação

Os efeitos colaterais da TRT como piora ou aparecimento de apneia do sono, ginecomastia, infertilidade, retenção hídrica e alterações cutâneas estão diretamente relacionados com níveis suprafisiológicos de testosterona sérica. Recomenda-se fortemente a manutenção de níveis séricos de testosterona dentro da média da normalidade para minimizar a ocorrência desses efeitos colaterais.

10. QUAL É O PAPEL DA TRA NA SÍNDROME METABÓLICA?

A manutenção dos níveis séricos de testosterona dentro da média da normalidade determina melhora dos marcadores de síndrome metabólica como circunferência abdominal e elevação dos níveis de HDL sem determinar policitemia ou alterações nos parâmetros prostáticos. Essa melhora não é tão significativa quando os níveis de testosterona são mantidos no limite inferior da normalidade³⁹(B). A TRT independente da forma farmacêutica de testosterona utilizada ou da via de administração é eficaz na melhora dos parâmetros da síndrome metabólica, porém quando os níveis de testosterona são mantidos nos níveis médios da normalidade, a melhora é mais relevante⁴¹(B). Em pacientes com DM2 a TRT reduz a resistência à insulina, melhora o controle glicêmico, reduz a adiposidade visceral e reduz o colesterol total, todos componentes da síndrome metabólica³⁸(A).

Os efeitos benéficos da TRA nos componentes da síndrome metabólica parecem ser específicos da testosterona, uma vez que a reposição crônica com DHEA não melhora a secreção ou a ação da insulina e a glicemia pós-prandial em mulheres e homens idosos⁴²(**B**).

Recomendação

Há fortes indícios de que a reposição com testosterona melhora os parâmetros da síndrome metabólica, especialmente se os níveis séricos forem mantidos dentro da normalidade. Recomenda-se a manutenção da testosterona sérica nos níveis médios da normalidade para auxiliar no tratamento da síndrome metabólica.

11. COMO DEVE SER REALIZADA A TRA VIA ORAL?

As formulações orais de testosterona foram desenvolvidas para substituir as formas injetáveis, no entanto, algumas desvantagens têm sido observadas como, absorção variável, baixa biodisponibilidade devido à metabolização hepática e necessidade de 2 a 3 doses diárias⁴³(**D**). Além disso, os derivados 17α -alquilados são hepatotóxicos¹(**A**)⁴³(**D**) e já foram retirados do mercado americano²¹(**A**). O undecanoato de testosterona oral (UTO), única formulação oral disponível, é preferencialmente absorvido em quilomicrons, evitando a primeira passagem hepática⁴³(**D**) reduzindo significativamente a hepatotoxicidade¹⁷(**A**). Apesar de, a maioria dos estudos serem falhos devido ao pequeno número de participantes ou a variabilidade da dose utilizada, a efetividade da TRA oral é questionada. Vários autores demonstraram que o UTO, mesmo em doses adequadas (160 mg/dia), não foi efetivo em melhorar a função sexual, o bem estar, alterações do sono, função cognitiva, o humor e a qualidade de vida em homens com DAEM^{17,21,22}(**A**). A recomendação do fabricante é que o UTO seja ingerido durante as refeições, contudo observou-se uma variabilidade na absorção dependendo da composição da dieta do paciente²¹(**A**).

O DHEA têm sido proposto como uma TRA oral alternativa, porém, os resultados são controversos. Morales e col. demonstraram que a ingestão de 50 mg de DHEA oral duas vezes ao dia, apesar de determinar níveis séricos satisfatórios, não melhorou a função sexual de homens com DAEM²¹(**A**). Por outro lado, a reposição com baixas doses de DHEA (75 mg/d) melhorou a resistência a insulina dos indivíduos tratados⁴⁴(**B**).

Outra forma de liberação oral de testosterona são os mucoadesivos bucais que contém 30 mg de testosterona que deve ser administrado duas vezes ao dia. De forma geral, os estudos mostram que essa forma de TRA é capaz de manter níveis fisiológicos de testosterona sérica, é seguro e bem tolerado, sendo uma opção interessante de TRA em homens hipogonádicos⁴³(**D**)^{45,46}(**B**).

A pouco citada forma sublingual de administração de testosterona deve ser utilizada na dose de 2,5 mg ou 5 mg 3 vezes ao dia. É rapidamente absorvida, e metabolizada não determinando elevação sustentada dos níveis séricos de diidrotestosterona (DHT) e estradiol⁴³(**D**).

Recomendação

O undecanoato de testosterona oral não apresenta hepatotoxicidade, no entanto, tem se mostrado ineficaz na manutenção de níveis séricos adequados de testosterona, além de apresentar absorção variável entre os indivíduos. Recomenda-se fortemente a NÃO utilização das formulações orais de testosterona, bem como de outros andrógenos como alternativa de TRT.

12. COMO DEVE SER REALIZADA A TRA ATRAVÉS DE VIA TRANSDÉRMICA?

A via transdérmica de TRA inclui os adesivos, os géis cutâneos e as soluções cutâneas.

Os adesivos podem ser não escrotais e escrotais que são mais finos e a absorção da testosterona é mais eficaz que os não escrotais. A primeira apresentação de testosterona transdérmica foi o adesivo escrotal com liberação de 4 ou 6 mg de testosterona/dia. Deve ser aplicado 1 vez ao dia sobre a pele escrotal depilada⁴³(**D**). Os adesivos mais utilizados são os não escrotais que liberam 5 mg de testosterona/dia e devem ser aplicados uma vez ao dia sobre a pele glabra, limpa e seca⁴⁵(**B**).

Devido ao grande número de adesivos existentes no mercado internacional provenientes de diferentes fabricantes, as opiniões dos autores, no que se refere à tolerabilidade dos pacientes devido aos efeitos adversos locais são bastante variáveis. São considerados grandes e desconfortáveis para o uso, além disso, algumas formulações causam reações locais e apresentam baixa adesividade que acabam gerando baixa aceitabilidade pelos pacientes⁴⁵(**B**). Há relatos de pacientes que descontinuaram o tratamento devido às reações alérgicas no local da aplicação mesmo utilizando pomada de corticoide local⁴⁶(**B**).

Por outro lado, os autores são unânimes com relação à eficácia e segurança dessa modalidade de TRA. Os adesivos transdérmicos disponíveis determinam níveis fisiológicos e constantes de testosterona sérica, além de mimetizar o ritmo circadiano. Na dose de 5 a 7,5 mg/dia com troca dos adesivos a cada 48hs são capazes de produzir melhora significativa dos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes com DAEM⁸(**A**)⁴⁶⁻⁴⁹(**B**). Com relação a segurança, Raynaud e col. relataram que o uso dos adesivos transdérmicos não evidenciou impacto negativo no hematócrito e no perfil lipídico dos pacientes⁴⁷(**B**), além de não contaminar outras pessoas ou o ambiente⁴⁹(**B**).

Muitos pacientes preferem os géis ou solução transdérmica por serem de simples aplicação, praticamente livre de reações locais e não requererem injeções⁴³(**D**). As formulações de testosterona gel disponíveis no mercado são apresentadas na concentração de 1%, em “bombas” onde cada “puff” libera 1,25 g do produto, pacotes individuais de 2,5 e 5 g ou tubos de dose única contendo 5 g do produto. A dose recomendada para o início do tratamento é de 5 g/d podendo ser aumentada até 10 g/d⁵⁰(**D**).

O gel de testosterona deve ser aplicado pela manhã sobre a pele seca dos ombros, braços ou abdômen. Os pacientes devem lavar bem as mãos após a aplicação e deixar o local da aplicação secar antes de colocar a roupa. É recomendado aguardar 4 horas após a aplicação para tomar banho ou nadar. O local da aplicação deve ser lavado com água e sabão se houver contato direto com outra pessoa⁵⁰(D).

Os géis de testosterona nas doses recomendadas são capazes de restaurar os níveis fisiológicos de testosterona sérica, porém sem mimetizar o ritmo circadiano⁽⁴⁸⁾(B) e promovem uma melhora significativa dos sintomas sexuais e da qualidade de vida dos pacientes com DAEM¹³(A). Mesmo em doses mais elevadas (60 mg) aplicados uma vez ao dia promovem níveis de testosterona dentro dos limites da normalidade na maioria dos pacientes⁵¹(B).

A associação dessa modalidade de TRA com sildenafil em dose máxima (100 mg/d) melhora a disfunção erétil em homens hipogonádicos que não responderam ao tratamento isolado com testosterona⁵²(B) ou com sildenafil isolado⁵¹(B).

A solução transdérmica de testosterona a 2% de uso axilar é uma nova opção de tratamento com características semelhantes as descritas para os géis⁵³(B).

Uma forma menos utilizada de TRA por via transdérmica é a utilização de dihidrotestosterona gel. Poucos estudos estão disponíveis com esse tipo de TRA. A dose de 70 mg de gel de DHT/dia por 3 meses em pacientes com DAEM, mostrou-se segura, porém com efeito limitado sobre as funções físicas e cognitivas. Um maior número de estudos em longo prazo e com maior número de pacientes são necessários para comprovar a segurança e eficácia do DHT como opção terapêutica para TRA⁵⁴(A).

Recomendação

Há fortes evidências de que via transdérmica de reposição com testosterona (adesivos, géis ou solução) é segura e eficaz além de ser a mais fisiológica. Os adesivos, por sua vez, são capazes de mimetizar o ritmo circadiano de secreção de testosterona, no entanto essas formas farmacêuticas não estão disponíveis no nosso meio. Recomenda-se a utilização da via transdérmica de TRT por ser a forma mais fisiológica.

13. EXISTE DIFERENÇA ENTRE O GEL COMERCIAL VERSUS O MANIPULADO?

Não há estudos científicos comparando os géis comerciais com os manipulados. Apenas dois estudos compararam géis que são produzidos em dois países diferentes que não estão disponíveis em larga escala no mercado mundial. A pomada fabricada no Japão foi utilizada em 50 pacientes com DAEM na dose de 3 mg duas vezes ao dia na pele da bolsa escrotal por 12 semanas provocou elevação fisiológica da testosterona total e livre sem efeitos adversos severos⁵⁵(B). O gel produzido na Alemanha foi aplicado tanto na pele escrotal quanto na pele não escrotal e removido 10 min depois em homens

hipogonádicos e observou-se melhor tolerabilidade do que os géis comerciais, menor chance de transferência interpessoal devido a remoção precoce do gel e foi eficaz em elevar os níveis de testosterona⁵⁶(**B**).

Recomendação

Os estudos com bom nível de evidência utilizando gel de testosterona não comercial ainda são escassos. Não se recomenda a utilização do gel de testosterona manipulado que não tenha eficácia e segurança comprovadas.

14. COMO DEVE SER REALIZADA A TRA ATRAVÉS DE IMPLANTES SUBCUTÂNEOS?

Os implantes subcutâneos são compostos de 1200 mg de testosterona cristalizada, são geralmente mais aceitos pelos pacientes, mas requerem um procedimento cirúrgico e se não forem realizados por médicos experientes podem ter altas taxas de extrusão⁴⁵(**B**). Os implantes devem trocados a cada 3-6 meses e são considerados seguros em estudos de longa duração³⁶(**B**). A experiência com essa modalidade de TRA ainda é limitada na literatura.

Recomendação

Os estudos com bom nível de evidência com essa modalidade de TRT ainda são escassos e essa forma farmacêutica não está disponível em nosso meio. Recomenda-se a não utilização de implantes subcutâneos de testosterona até que um número maior de estudos comprovem sua segurança e eficácia, já que a taxa de extrusão parece ser alta.

15. COMO DEVE SER REALIZADA A TRA INJETÁVEL?

As preparações de testosterona injetáveis têm sido amplamente utilizadas há vários anos. São constituídas por diferentes ésteres de testosterona combinados ou não, a saber: o propionato, fenilpropionato, enantato, cipionato, decanoato, isocaproato e o undecanoato⁴³(**D**). No Brasil estão disponíveis todas as formulações, exceto as que contem o enantato de testosterona⁵⁷(**B**). Todas as preparações injetáveis com ésteres de testosterona apresentam curta duração, exceto o undecanoato de testosterona depot (UTD).

As formulações de curta duração devem ser aplicadas cada 14-21 dias e a de longa duração deve ser aplicada a cada 6 semanas no início do tratamento e depois a cada 12 semanas⁴³(**D**)⁵⁷(**B**). A terapia de reposição com testosterona de curta duração por um curto período de tempo tem se mostrado eficaz e segura, melhorando a função sexual dos pacientes sem aumentar o hematócrito ou o PSA⁴³(**D**)^{57,58}(**B**).

Em relação ao UTD, para se atingir nível sérico adequado, a segunda injeção deve ser dada após 6 a 10 semanas e, posteriormente o intervalo pode ser prolongado até 10-14 semanas⁵⁹(**B**). Recomenda-se aplicar a segunda injeção após 6 semanas e posteriormente 1 injeção cada 12 semanas^{15,60,61}(**B**)¹⁶(**C**). Geralmente é bem tolerado e as modificações nas ações e os efeitos colaterais são mais observados em pacientes obesos⁵⁹(**B**).

Existem duas apresentações de UTD, a formulação disponível nos EUA contem 750 mg de UTD, mantém níveis séricos de testosterona dentro da normalidade durante um intervalo de 10 semanas entre as doses e mostrou-se segura e eficaz⁶²(B). O UTD de 1000 mg está disponível na Europa e América do Sul, incluindo o Brasil. A sua farmacocinética permite que uma injeção cada 12 semanas seja capaz de manter níveis fisiológicos de testosterona sérica sem promover picos acima do normal⁵⁷(B).

Recomendação

As formas injetáveis de curta duração apesar de não serem as mais fisiológicas têm se mostrado seguras e eficazes ao longo do tempo, porém com a desvantagem da aplicação quinzenal. O UTD, além de proporcionar níveis fisiológicos de testosterona, sua farmacocinética permite aplicações trimestrais, porém com a desvantagem do custo elevado. Dentre as formas injetáveis disponíveis recomenda-se a utilização do UTD para a manutenção de níveis fisiológicos de testosterona, minimizando os efeitos colaterais com menor número de injeções.

16. EXISTEM ESTUDOS COMPARATIVOS ENTRE ELAS? QUAL A MELHOR FORMA DE TRA?

O critério para avaliar a eficácia da TRA requer que os níveis de testosterona se mantenham dentro da normalidade durante as 24 h e o intervalo entre 2 aplicações (OMS, 1992). As várias formulações de testosterona diferem entre si principalmente de acordo com a via de administração, e a farmacocinética dos componentes, determinando uma variabilidade na eficácia de cada uma delas.

Vários autores realizaram estudos comparativos entre elas. Em homens com DAEM e síndrome metabólica o tratamento com UTD demonstrou maior efeito nos sintomas sexuais e nos parâmetros da SM.que a testosterona gel^{38,40}(B). Já os parâmetros de segurança foram semelhantes em ambas as modalidades⁴⁰(B).

O acompanhamento por 30 semanas de pacientes que utilizaram o UTD ou enantato de testosterona de curta duração mostrou que os efeitos das duas apresentações foram semelhantes, contudo o tratamento com UTD requer apenas 4 injeções por ano enquanto mantêm níveis de testosterona dentro dos níveis fisiológicos. A policitemia não foi observada nos pacientes que utilizaram UTD¹⁵(B).

A comparação entre a farmacocinética e a tolerabilidade do adesivo bucal e o adesivo dérmico não escrotal concluiu que o sistema bucal promove níveis fisiológicos de testosterona numa maior porcentagem do dia do que o sistema convencional de adesivos dérmicos⁴⁵(B).

Um estudo comparativo entre a TRA com adesivos dérmicos em dose máxima (4,8 mg cada 48 hs – 2 adesivos) e com testosterona de curta duração (250 mg cada 3 semanas) demonstrou que a porcentagem dos pacientes que mantiveram níveis estáveis e fisiológicos de testosterona foi maior naqueles

que utilizaram os adesivos e que nos pacientes que utilizaram testosterona injetável houve uma grande variabilidade dos níveis de testosterona⁴⁶(B).

Os efeitos das três formulações injetáveis disponíveis no mercado brasileiro (duas com ésteres de curta duração e uma com UTD) foram comparados e constatou-se que as três formulações são eficientes em elevar os níveis de testosterona e melhorar clinicamente pacientes hipogonádicos, sendo que o UTD, apesar de mais caro, foi mais efetivo clínica e laboratorialmente. As três opções se mostraram seguras não elevando significativamente o hematócrito, a hemoglobina e o PSA⁵⁷(B).

O tratamento de pacientes hipogonádicos com testosterona injetável de curta na dose de 100-200 mg/semana que, posteriormente foram submetidos ao tratamento com gel de testosterona na dose de 5-10g de gel/d demonstrou que o gel de testosterona produziu concentrações estáveis de testosterona e melhorou a qualidade de vida dos pacientes quando comparado com a testosterona injetável⁶³(B).

A dose habitual de testosterona gel determinou níveis fisiológicos de testosterona sérica em níveis fisiológicos que não foram alterados significativamente após associação de qualquer dose de testosterona oral⁶⁴(B).

Portanto, a análise comparativa entre as principais modalidades de TRA, demonstrou que todas elas são seguras e as formas transdérmicas e o UTD são as mais fisiológicas.

Recomendação

A análise comparativa entre as principais modalidades de TRA demonstrou que todas elas são seguras e eficazes, porém as formas transdérmicas e o UTD são as mais fisiológicas. Recomenda-se, sempre que possível, o uso de UTD ou os géis de testosterona para TRA em pacientes hipogonádicos.

17. QUAL É O PAPEL DA TESTOSTERONA DE AÇÃO PROLONGADA?

Existem duas apresentações de undecanoato de testosterona de longa duração, uma com a apresentação de ampolas com 750 mg, disponível nos EUA e outra de com ampolas de 1000mg, disponível na Europa e América do Sul. Ambas apresentam boa tolerância por parte dos pacientes, são capazes de manter níveis fisiológicos e estáveis de testosterona sérica e DHT⁶¹(D) e apresentam eficácia e segurança semelhante às outras formas injetáveis^{60,65}(B)⁶⁶(D). A vantagem do UTD é que, com apenas 4-5 injeções ao ano os níveis de testosterona são mantidos em níveis fisiológicos¹⁵(B).

O UTD parece ter um papel no tratamento da SM. O acompanhamento de pacientes com DAEM e SM que utilizaram o UTD por um período de um ano demonstrou que houve restauração dos níveis de testosterona no valor médio da normalidade. Houve uma melhora significativa nos sintomas sexuais, nos parâmetros da SM e na composição corporal. Não houve alteração do PSA, glicemia e função hepática e os níveis de hemoglobina e hematócrito não excederam o limite superior da normalidade¹⁶(C)^{38,40}(B).

O aumento da pressão arterial, hematócrito > 50% e a piora do perfil lipídico que podem ocorrer num pequeno número de pacientes foram relacionados ao número de repetições CAG do receptor androgênico e a presença de obesidade⁵⁹(**B**). A TRA com UT de longa duração mostrou-se segura por um período de 24 meses de tratamento.

Recomendação

O principal papel da testosterona de ação prolongada é a manutenção de níveis fisiológicos de testosterona sérica com um menor número de aplicações e, conseqüentemente menor taxa de efeitos colaterais.

18. EXISTE DIFERENÇA DE ABSORÇÃO ENTRE AS DIFERENTES PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS?

Cada formulação apresenta uma característica distinta, dependendo da apresentação, dose e farmacocinética. Os ésteres de testosterona utilizados nas formulações injetáveis de curta duração são derivados de ácidos graxos e dependem da liberação dos ésteres do veículo oleoso e da hidrólise desses ésteres para a liberação da testosterona na circulação. A farmacocinética é determinada, em parte pelo tamanho da cadeia lateral, portanto a ampla variação na utilização de diferentes ésteres modula o nível de testosterona circulante⁴³(**D**).

Os níveis de testosterona obtidos com as formas injetáveis de curta duração são instáveis^{57,63}(**B**), ao passo que, nas formas injetáveis de longa duração a os níveis se mostram mais estáveis.

Nas formulações orais a absorção é variável e a biodisponibilidade geralmente é ruim devido ao efeito da primeira passagem pelo fígado. O undecanoato de testosterona oral é absorvido preferencialmente pelos quilomicrons, evitando a passagem hepática. No entanto, o nível de testosterona geralmente é sub-ótimo e são necessárias várias tomadas ao dia⁴³(**D**).

Os adesivos mucobuciais e a formulação sublingual são pouco utilizadas. Os primeiros parecem ter uma boa absorção, semelhante a dos géis, mas a meia vida é mais curta necessitando da utilização de duas vezes ao dia⁴⁵(**B**). Os adesivos transdérmicos são apresentados em formulações que variam no tamanho e, portanto na dose de testosterona. Os estudos indicam que a absorção é eficiente e atinge a dose de equilíbrio em 48 h⁴⁶(**B**). A absorção dos adesivos escrotais é mais eficiente devido a pele da bolsa escrotal ser mais fina e ocorrer maior produção de DHT, pois a quantidade de 5 alfa redutase nessa região é maior⁴³(**D**). A aplicação noturna do adesivo produz uma testosterona sérica que mimetiza o ritmo circadiano dos homens saudáveis, já a aplicação do gel pela manhã produziu níveis séricos de testosterona fisiológicos e estáveis^{15,48,57,63}(**B**), o que demonstra diferentes mecanismos de absorção entre essas duas formulações.

Recomendação

As diferenças de absorção entre as diversas formas farmacêuticas dependem da apresentação, dose e farmacocinética. Os níveis de testosterona obtidos pelas formas injetáveis de curta duração e pelas formas orais são mais instáveis e menos fisiológicos. Por outro lado os níveis obtidos pela forma injetável de longa duração e pelas formas transdérmicas são estáveis e fisiológicos. A única forma farmacêutica que mimetiza o ritmo circadiano é o adesivo escrotal. Recomenda-se a utilização preferencial da forma injetável de longa duração ou as formas transdérmicas para TRT.

19. QUAIS SÃO AS CONTRAINDICAÇÕES PARA TRA?

Foi observado um aumento do risco de eventos cardiovasculares em pacientes idosos com DAEM associado a outras doenças crônicas.

A administração de testosterona é contraindicada em homens com câncer de próstata ou mama, em homens com nódulo de próstata palpável ou PSA maior que 4 ng/ml ou 3 ng/ml nos pacientes de alto risco^{43,50}(D).

Recomenda-se que seja aplicada com cuidado em homens com hipertrofia benigna de próstata e sintomas urinários leves ou moderados, já os homens com sintomas urinários severos devem ser submetidos à avaliação urológica antes de iniciar TRA.

A testosterona não deve ser administrada em homens com hematócrito >50% ou portadores de ICC grau III ou IV. Homens com moderada ou severa apnéia obstrutiva do sono devem ser avaliados por um especialista antes de iniciar a TRA⁵⁰(D).

Recomendação

Existem poucos estudos com altos níveis de evidência em relação às contraindicações da reposição com testosterona. Recomenda-se fracamente a não utilização de testosterona em pacientes com Ca de próstata ou de mama, com PSA > 4 ng/ml ou 3 ng/ml nos pacientes de alto risco ou com nódulo palpável de próstata, com hematócrito maior que 50% ou nos pacientes portadores de ICC grau II ou IV.

REFERÊNCIAS

1. Martits AM, Costa EMF. Late onset male hypogonadism or andropause. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50:358-9.
2. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2009;12:5-12.
3. Merza Z, Blumsohn A, Mah PM, Meads DM, McKenna SP, Wylie K, et al. Double-blind placebo-controlled study of testosterone patch therapy on bone turnover in men with borderline hypogonadism. *Int J Androl* 2006;29:381-91.
4. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, Wu FC. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:639-50.
5. Sullivan DH, Roberson PK, Johnson LE, Bishara O, Evans WJ, Smith ES, et al. Effects of muscle strength training and testosterone in frail elderly males. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1664-72.
6. Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, Forbes EA, McLachlan RI. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:139-46.
7. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006;154:899-906.
8. Katznelson L, Robinson MW, Coyle CL, Lee H, Farrell CE. Effects of modest testosterone supplementation and exercise for 12 weeks on body composition and quality of life in elderly men. *Eur J Endocrinol* 2006;155:867-75.
9. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2010;73:602-12.
10. Giannoulis MG, Sonksen PH, Umpleby M, Breen L, Pentecost C, Whyte M, et al. The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *J ClinEndocrinolMetab* 2006;91:477-84.
11. Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF, Schroeder ET, Wang Y, Bhasin S, et al. Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *J ClinEndocrinolMetab*. 2009;94:1991-2001.
12. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2005;63:381-94.
13. Chiang HS, Hwang TI, Hsui YS, Lin YC, Chen HE, Chen GC, et al. Transdermal testosterone gel increases serum testosterone levels in hypogonadal men in Taiwan with improvements in sexual function. *Int J Impot Res* 2007;19:411-7.
14. Allan CA, Forbes EA, Strauss BJ, McLachlan RI. Testosterone therapy increases sexual desire in ageing men with low-normal testosterone levels and symptoms of androgen deficiency. *Int J Impot Res* 2008;20:396-401.

15. Jockenhövel F, Minnemann T, Schubert M, Freude S, Hübler D, Schumann C, et al. Comparison of long-acting testosterone undecanoate formulation versus testosterone enanthate on sexual function and mood in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 2009;160:815-9.
16. Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl* 2007;53:353-7.
17. Legros JJ, Meuleman EJ, Elbers JM, Geurts TB, Kaspers MJ, Bouloux PM, et al. Oral testosterone replacement in symptomatic late-onset hypogonadism: effects on rating scales and general safety in a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2009;160:821-31.
18. Shamloul R, Ghanem H, Fahmy I, El-Meleigy A, Ashoor S, Elnashaar A, Kamel I. Testosterone therapy can enhance erectile function response to sildenafil in patients with PADAM: a pilot study. *J Sex Med.* 2005;2:559-64.
19. Yassin AA, Saad F, Diede HE. Testosterone and erectile function in hypogonadal men unresponsive to tadalafil: results from an open-label uncontrolled study. *Andrologia* 2006;38:61-8.
20. Rochira V, Balestrieri A, Madeo B, Granata AR, Carani C. Sildenafil improves sleep-related erections in hypogonadal men: evidence from a randomized, placebo-controlled, crossover study of a synergic role for both testosterone and sildenafil on penile erections. *J Androl* 2006;27:165-75.
21. Morales A, Black A, Emerson L, Barkin J, Kuzmarov I, Day A. Androgens and sexual function: a placebo-controlled, randomized, double-blind study of testosterone vs. dehydroepiandrosterone in men with sexual dysfunction and androgen deficiency. *Aging Male* 2009;12:104-12.
22. Haren MT, Wittert GA, Chapman IM, Coates P, Morley JE. Effect of oral testosterone undecanoate on visuospatial cognition, mood and quality of life in elderly men with low-normal gonadal status. *Maturitas* 2005;50:124-33.
23. Vaughan C, Goldstein FC, Tenover JL. Exogenous testosterone alone or with finasteride does not improve measurements of cognition in healthy older men with low serum testosterone. *J Androl* 2007;28:875-82.
24. Young LA, Neiss MB, Samuels MH, Roselli CE, Janowsky JS. Cognition is not modified by large but temporary changes in sex hormones in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:280-8.
25. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl* 2011;34(6 Pt 1):528-40.
26. Herzog AG, Farina EL, Drislane FW, Schomer DL, Smithson SD, Fowler KM, et al. A comparison of anastrozole and testosterone versus placebo and testosterone for treatment of sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Epilepsy Behav* 2010;17:264-71.
27. Basu R, Dalla Man C, Campioni M, Basu A, Nair KS, Jensen MD, et al. Two years of treatment with dehydroepiandrosterone does not improve insulin secretion, insulin action, or postprandial glucose turnover in elderly men or women. *Diabetes* 2007;56:753-66.
28. Rhoden EL, Morgentaler A. Influence of demographic factors and biochemical characteristics on the prostate-specific antigen (PSA) response to testosterone replacement therapy. *Int J Impot Res* 2006;18:201-5.

29. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007;109:536-41.
30. Morales A, Black AM, Emerson LE. Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: preliminary observations. *BJU Int* 2009;103:62-4.
31. Khera M, Grober ED, Najari B, Colen JS, Mohamed O, Lamb DJ, et al. Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2009;6:1165-70.
32. Leibowitz RL, Dorff TB, Tucker S, Symanowski J, Vogelzang NJ. Testosterone replacement in prostate cancer survivors with hypogonadal symptoms. *BJU Int* 2010;105:1397-401.
33. Coward RM, Simhan J, Carson CC 3rd. Prostate-specific antigen changes and prostate cancer in hypogonadal men treated with testosterone replacement therapy. *BJU Int* 2009;103:1179-83.
34. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2351-61.
35. Daniels NA, Nielson CM, Hoffman AR, Bauer DC; Osteoporotic Fractures In Men (MrOS) Study Group. Sex hormones and the risk of incident prostate cancer. *Urology* 2010;76:1034-40.
36. Ip FF, di Pierro I, Brown R, Cunningham I, Handelsman DJ, Liu PY. Trough serum testosterone predicts the development of polycythemia in hypogonadal men treated for up to 21 years with subcutaneous testosterone pellets. *Eur J Endocrinol* 2010;162:385-90.
37. Yamaguchi K, Ishikawa T, Chiba K, Fujisawa M. Assessment of possible effects for testosterone replacement therapy in men with symptomatic late-onset hypogonadism. *Andrologia* 2011;43: 52-6.
38. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006;154:899-906.
39. Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A. Effects of testosterone gel followed by parenteral testosterone undecanoate on sexual dysfunction and on features of the metabolic syndrome. *Andrologia* 2008;40:44-8.
40. Zhuravlev VN, Frank MA, Gomzhin AI. Sexual functions of men with obstructive sleep apnoea syndrome and hypogonadism may improve upon testosterone administration: a pilot study. *Andrologia* 2009;41:193-5.
41. Saad F, Gooren LJ, Haider A, Yassin A. A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate. *J Androl* 2008;29: 102-5.
42. Basu R, Dalla Man C, Campioni M, Basu A, Nair KS, Jensen MD, et al. Two years of treatment with dehydroepiandrosterone does not improve insulin secretion, insulin action, or postprandial glucose turnover in elderly men or women. *Diabetes* 2007;56:753-66.
43. Ebert T, Jockenhövel F, Morales A, Shabsigh R. The current status of therapy for symptomatic late-onset hypogonadism with transdermal testosterone gel. *Eur Urol* 2005;47:137-46.
44. Yamada Y, Sekihara H, Omura M, Yanase T, Takayanagi R, Mune T, et al. Changes in serum sex hormone profiles after short-term low-dose

administration of dehydroepiandrosterone (DHEA) to young and elderly persons. *Endocr J* 2007;54:153-62.

45. Korbonits M, Slawik M, Cullen D, Ross RJ, Stalla G, Schneider H, et al. A comparison of a novel testosterone bioadhesive buccal system, striant, with a testosterone adhesive patch in hypogonadal males. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2039-43.

46. Raynaud JP, Legros JJ, Rollet J, Augès M, Bunouf P, Sournac M, et al. Efficacy and safety of a new testosterone-in-adhesive matrix patch applied every 2 days for 1 year to hypogonadal men. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;109:168-76.

47. Daniell HW, Lentz R, Mazer NA. Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency. *J Pain* 2006;7:200-10.

48. Mazer N, Bell D, Wu J, Fischer J, Cosgrove M, Eilers B, et al. Comparison of the steady-state pharmacokinetics, metabolism, and variability of a transdermal testosterone patch versus a transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Sex Med* 2005;2:213-26.

49. Raynaud JP, Aumonier C, Gualano V, Betea D, Beckers A. Pharmacokinetic study of a new testosterone-in-adhesive matrix patch applied every 2 days to hypogonadal men. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;109:177-84.

50. Lakshman KM, Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging* 2009;4:397-412.

51. Meikle AW, Matthias D, Hoffman AR. Transdermal testosterone gel: pharmacokinetics, efficacy of dosing and application site in hypogonadal men. *BJU Int* 2004;93:789-95.

52. Greenstein A, Mabejesh NJ, Sofer M, Kaver I, Matzkin H, Chen J. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? *J Urol* 2005;173:530-2.

53. Wang C, Ilani N, Arvert S, McLachlan RI, Soulis T, Watkinson A. Efficacy and safety of the 2% formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgen-deficient men. *Clinical Endocrinology* 2011;75:836-43.

54. Ly LP, Jimenez M, Zhuang TN, Celermajer DS, Conway AJ, Handelsman DJ. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4078-88.

55. Amano T, Imao T, Takemae K, Iwamoto T, Yamakawa K, Baba K, et al. Profile of serum testosterone levels after application of testosterone ointment (glowmin) and its clinical efficacy in late-onset hypogonadism patients. *J Sex Med* 2008;5:1727-36.

56. Kühnert B, Byrne M, Simoni M, Köpcke W, Gerss J, Lemnitz G, et al. Testosterone substitution with a new transdermal, hydroalcoholic gel applied to scrotal or non-scrotal skin: a multicentre trial. *Eur J Endocrinol* 2005;153:317-26.

57. Hohl A, Marques MO, Coral MH, Walz R. Evaluation of late-onset hypogonadism (andropause) treatment using three different formulations of injectable testosterone. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:989-95.

58. Andrade ES Jr, Clapauch R, Buksman S. Short term testosterone replacement therapy improves libido and body composition. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53:996-1004.
59. Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 3844-53.
60. Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, Saad F. A safety study of administration of parenteral testosterone undecanoate to elderly men over minimally 24 months. *Andrologia* 2010;42:349-55.
61. Yassin AA, Saad F. Plasma levels of dihydrotestosterone remain in the normal range in men treated with long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Andrologia* 2007;39:181-4.
62. Morgentaler A, Dobs AS, Kaufman JM, Miner MM, Shabsigh R, Swerdloff RS, et al. Long acting testosterone undecanoate therapy in men with hypogonadism: results of a pharmacokinetic clinical study. *J Urol* 2008;180: 2307-13.
63. Scott JD, Wolfe PR, Anderson P, Cohan GR, Scarsella A. Prospective study of topical testosterone gel (AndroGel) versus intramuscular testosterone in testosterone-deficient HIV-infected men. *HIV Clin Trials* 2007;8:412-20.
64. Birzniece V, Meinhardt UJ, Handelsman DJ, Ho KK. Testosterone stimulates extra-hepatic but not hepatic fat oxidation (Fox): comparison of oral and transdermal testosterone administration in hypopituitary men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:715-21.
65. Wang C, Harnett M, Dobs AS, Swerdloff RS. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl* 2010;31:457-65.
66. Agledahl I, Brodin E, Svartberg J, Hansen JB. Impact of long-term testosterone treatment on plasma levels of free TFPI and TF-induced thrombin generation ex vivo in elderly men with low testosterone levels. *Thromb Haemost* 2009;102:945-50.