

# Terapia de Reposição de Testosterona – Avaliação da Eficácia e Segurança em Experiência de 10 Anos

Leonardo de Souza Alves\*, Francisco Batista de Oliveira.

Procriar – Instituto de Urologia e Andrologia - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

## ABSTRACT

**Material & Methods:** During 10 years were accompanied 4856 patients who were diagnosis with hipogonadism aging male syndrome. The inclusion criteria for the study were the fall of serum Total Testosterone level (TT) below than 350 ng/dl, in association with low libido. In the patients of study were administered injections of testosterone each 15 or 90 days depending of what formulations prescribed.

**Objective:** Aim of study is analyze the efficacy and safety of Testosterone Replacement Therapy in hypogonadal men.

**Results:** From 4856 patients, who initiated the analisys, 2862 (58.93%) patients were followed until the end of study. In 1917 patients (66.98%), showed improvement in libido associated with therapy. The increase in the volume of prostate was observed in 823 (28.75%) patients. In 657 (22.95%) was observed elevation total PSA levels. In 97 patients (3.38%) was diagnosticated a prostate cancer. Among these 97 who developed cancer, in 12 (0,41%) patients, the diagnostic suspicion was made by changing the total PSA. While in 85 (2,96%) patients, the diagnosis was suspected after digital rectal exam. The Estradiol level amounted in 515 (17,99%) patients. Only 51 (1.8%) patients showed increased of hematocrit. The platelets number increase in only 25 which corresponds to (0,9%) of patients. Cardiovascular disorders were observed only in 29 patients.

**Conclusion:** The Testosterone Replacement Therapy is a safe and effective way to restore testosterone levels and improve symptoms of aging male. However we defended the rigorous monitoring of the patients.

\* Autor filiado a Sociedade Brasileira de Urologia e American Urologic Association.

## INFORMAÇÕES

### Correspondência\*:

Rua Padre Rolim 769  
Conj. 901  
Santa Efigênia, 30130 090  
Belo Horizonte, MG - Brasil  
Tel: 31 3225 0907  
E-mail: procriar@gmail.com

### Palavras-Chave:

Testosterone Replacement Therapy, Erection Dysfunction, Prostate Cancer.

## INTRODUÇÃO

A Terapia de Reposição de Testosterona (TRT) é atualmente utilizada no tratamento dos homens com sinais e sintomas de hipogonadismo. É sabido que a queda da Testosterona Total (TT) ocorre normalmente a partir dos 40 anos, em 1%, de todos os homens. A libido e o desempenho sexual masculino apresentam forte queda associada a essa diminuição hormonal. Apesar de ser amplamente utilizada, a TRT é cercada de preocupações com possíveis efeitos colaterais e complicações como: o desenvolvimento de câncer de próstata e distúrbios cardiovasculares.

## MATERIAL E MÉTODOS

Entre o período de 2005 a 2016, foram acompanhados 4856 pacientes com idade entre 35 a 82 anos. Foram analisados de forma prospectiva, com diagnóstico clínico e laboratorial de hipogonadismo. O objetivo era verificar a eficácia e a segurança da TRT. Desse total de 4856 selecionados inicialmente, apenas 2862 foram incluídos nesse estudo. Os critérios de inclusão para o estudo eram a queda do nível sérico de Testosterona Total e a queda da libido.

Além da TT, dosagens de PSA Total, nos pacientes acima de 40 anos, prolactina, FSH, LH, estradiol, plaquetas e hematócrito. Foram incluídos nesse grupo pacientes com TT menor ou igual ao valor considerado mínimo normal: 350 ng/dl, (RV: 350 – 950ng/dl), com as amostras coletadas até às 9:00 horas am. (Tabela 1).

**TABELA 1 - Critérios de inclusão na TRT.**

Baixa libido
Sintomas e sinais de hipogonadismo.
TT menor ou igual a 350 ng/dl.

TRT – Terapia de Reposição de Testosterona  
TT – Testosterona Total

Foram excluídos pacientes com níveis de PSA Total acima de 4,0ng/dl, pacientes que foram submetidos a cirurgia de prostatectomia radical com tempo menor de 12 meses. Pacientes com PSA total detectável após a cirurgia também não foram incluídos nesse trabalho. Pacientes com o volume da glândula prostática acima de 80 gramas, detectado durante exame de ultra som, também foram excluídos. Pacientes com TT abaixo do nível de 350 ng/dl, porém assintomáticos, não foram inclusos nesse estudo. Pacientes que não retornaram com os resultados dos exames solicitados após o primeiro ciclo de TRT foram excluídos do estudo. A idade não foi fator limitante, mas pacientes sem prole definida, sim. (Tabela 2).

**TABELA 2 - Critérios de exclusão dos pacientes.**

Nível de TT acima de 350 ng/dl
PSA total acima de 4,00 ng/dl
Pacientes submetidos a PRT com menos de 1 ano.
Pacientes com PSA total pós PRT detectável
Pacientes que não retornaram após 90 dias do início da TRT.

PRT – Prostatectomia Radical

Aos pacientes foi administrado aleatoriamente formulações injetáveis disponíveis no mercado: 200 mg de cipionato de testosterona ou 30 mg propionato de testosterona, a cada 15 dias ou 1000 mg de undecilato de testosterona a cada 90 dias. Todos os pacientes desse estudo fizeram o uso da medicação por um período mínimo de 30 dias. O período máximo de observação de alguns pacientes do estudo foi de até 10

anos. Os exames laboratoriais foram realizados a cada nova prescrição de medicação, a cada 15 a 90 dias, dependendo da formulação utilizada. Os pacientes que não retornaram para avaliação laboratorial e recebimento de nova aplicação de TRT por um período máximo de 90 dias, foram excluídos do estudo. Os pacientes que apresentaram aumento do nível de PSA total acima de 4,00ng/dl, e ou, aumento progressivo do volume da próstata, foram orientados durante o estudo a suspender o uso das formulações de T. Todos os pacientes do estudo foram orientados sobre a terapêutica utilizada, os benefícios e riscos.

## RESULTADOS

Do total de 4856 pacientes, que iniciaram o estudo, 2862 pacientes (58,93%) foram acompanhados até o final do estudo enquanto que 1994 (41,07%) pacientes abandonaram.

Destes 2862 pacientes, 1917 (66,98%), apresentaram melhora da libido associado a TRT, porém 945 pacientes (33,01%) não. (Quadro 1).

**QUADRO 1 – Pacientes em terapia de reposição de testosterona (n=2862).**

	N. DE PACIENTES	% DE PACIENTES
Melhora clínica	1917	66,98%
Sem melhora clínica	945	33,01%

O aumento da próstata foi observada em 823 pacientes, (28,75%). Em 657 pacientes, (22,95%) que foi observado aumento do nível sérico de PSA total. Do total de 2862 pacientes do estudo, 97 pacientes (3,38%) desenvolveram câncer de próstata. Desses 97 pacientes que desenvolveram CaP, em 12, (0,41%), a suspeita diagnóstica foi através da alteração do PSA total e enquanto que em 85 pacientes, (2,96%) o diagnóstico foi suspeito após o exame de toque retal alterado. (Quadro 2).

**QUADRO 2 – Como foi diagnosticado CaP nos pacientes em TRT? (n=97)**

	N. DE PACIENTES	% DE PACIENTES
Elevação do PSA total	12	0,41%
Exame de Toque Retal	85	2,96%

Nota: o exame de toque retal foi mais sensível em diagnosticar CaP nesse grupo estudado.

CaP – Câncer de Próstata. / TRT – Terapia de Reposição de Testosterona.

Em relação ao aumento dos níveis de estradiol, 515 pacientes, (17,99%) evoluíram com essa alteração. Não foi observado aumento dos níveis séricos de prolactina em decorrência do uso de TRT. Entre os 2862 pacientes, apenas 51 pacientes, (1,8%) apresentaram aumento do hematócrito. Em relação ao aumento do nível de plaquetas, 25 pacientes, o que corresponde a (0,9%) dos pacientes do estudo. Dentre os distúrbios cardiovasculares como: infarto agudo miocárdio, trombose venosa profunda e angina foram observados em ocorrência em 29 pacientes durante o uso da TRT. (Tabela 3).

## DISCUSSÃO

Esse estudo foi desenhado de forma prospectiva durante um período de dez anos. Quando iniciamos o acompanhamento, a formulação gel não era disponibilizada comercialmente e a testosterona via oral não apresentava níveis plasmáticos razoáveis, além de efeitos colaterais importantes. A Terapia de Reposição Hormonal com Testosterona (TRT) via

**TABELA 3 – Efeitos colaterais da TRT no grupo estudado. (n. =2862).**

	N. DE PACIENTES	% DE PACIENTES
Aumento do nível de PSA total	657	22,95%
Aumento prostático	822	28,72%
Câncer de Próstata	97	3,38%
DCV (angina, infarto, trombose)	29	1,01%
Aumento do hematócrito	51	1,81%
Aumento n. plaquetas	25	0,92%
Aumento nível de estradiol	515	17,99%
Aumento nível de prolactina	00	00,00%

DCV – Distúrbios Cardiovasculares

injetável, em suas várias formulações: 200 mg de cipionato de testosterona, 30 mg propionato de testosterona, 1000 mg de undecilato de testosterona, tem se estabelecido de forma segura, nos últimos anos.<sup>(1,2,3,4,5,6,11,12,15,17)</sup>

Estudos recentes têm demonstrado os benefícios da TRT em pacientes com diminuição do desejo sexual, disfunção erétil, aumento da gordura corporal, queda da disposição física e mental.<sup>(1,2,3,4,5)</sup> A diminuição da densidade óssea, também é um importante sinal da redução dos níveis séricos de testosterona.<sup>(3,4,5)</sup> Quadros de depressão, diminuição da vitalidade e raciocínio estão associados indiretamente ao hipogonadismo.<sup>(1,2,3,10)</sup>

Os pacientes que foram incluídos no estudo tinham com fatores para inclusão: queda da libido e baixo nível de TT sanguínea. É importante ter como referência essa associação clínica e laboratorial, pois alguns homens têm níveis baixos de TTmas, no entanto, não apresentam queda da libido.<sup>(1,2,3)</sup> Os pacientes após a inclusão no estudo, receberam a prescrição de uso de T injetável, com a orientação de retorno para análise dos resultados e exames de controle, no período máximo após 3 meses.

Nesse estudo, podemos observar a melhora significativa em grande parte do grupo acompanhado, cerca de 67% dos pacientes se beneficiaram ao longo dos 10 anos de observação. O reestabelecimento da libido e melhora dos sintomas relacionados ao hipogonadismo foi associado diretamente ao aumento dos níveis sanguíneos de TT.

De um total de 4856 pacientes que foram inicialmente incluídos no estudo, 1994, (41,06%) foram excluídos por não retornarem para nova avaliação e recebimento de novas injeções de T. Esse número expressivo pode ser explicado devido vários fatores como a não observância de melhora imediata dos sintomas; muitos pacientes com disfunção sexual procuram pela resolução imediata dos seus problemas sexuais. Muitas vezes é difícil para o paciente dissociar queda da libido com falta de ereção. O custo elevado do tratamento é outra explicação para alta evasão dos pacientes em TRT. A duração do tratamento também colabora para abandono da TRT, normalmente é uma terapia de longa prazo, principalmente nos homens acima de 50 anos.

### QUADRO 4 - Motivos para abandonar a TRT.

Alto custo do tratamento
Longa duração da terapia.
“Ineficiência” do tratamento.
Efeitos colaterais.
Complicações

Os efeitos colaterais como a dor na região da aplicação, principalmente na formulação do undecanoato, devido ao maior volume injetado e o próprio fator da terapia ser uma injeção intra muscular, explica o abandono do tratamento. As reações cutâneas, episódios de retenção hídrica e alopecia andro-gênética, também são relacionados ao abandono da terapêutica. A troca do médico assistente; é outro fator causal para abandono da terapia ou do estudo. Muitos o fazem por interrupção do convênio médico ou falta de empatia.

O receio histórico da T causar Câncer de Próstata (CaP) seja talvez o maior entrave para o uso da TRT, inclusive entre urologistas. Essa dúvida histórica surgiu na observação inicial de Huggins et al, que em 1941 demonstrou a relação entre CaP e T. O trabalho concluía que a supressão hormonal é benéfica para pacientes com CaP, retardando a progressão do câncer.<sup>(8)</sup>

No entanto vários trabalhos têm demonstrado que a TRT não aumenta acima da prevalência esperada para esse grupo de homens o número de casos de CaP.<sup>(2,3,7,11,15)</sup> O aumento do nível de PSA total foi observado em (22,99%) e o aumento do volume da próstata em (28,75%) dos pacientes. Esses dados não são desprezíveis e se sobrepõem. Esse fato pode ser justificado pela “Teoria da Saturação dos receptores”, defendida por Morgentaler et al., onde o aumento do nível de PSA total e do volume da próstata alcançariam um limite máximo até que fosse restabelecido a ligação da testosterona a nível dos receptores.<sup>(2)</sup> Os pacientes do estudo que apresentaram elevação do PSA total acima de 4,00 ng/dl foram orientados a suspender a TRT até que fosse descartado CaP. Em 658 pacientes o PSA total apresentou elevação, porém somente em 12 essa alteração foi devido a presença de neoplasia. Já em 85 pacientes (2,97%), o exame físico, toque retal da próstata, detectou a presença de nódulo suspeito que foi confirmado através da biópsia. Portanto, o toque da próstata foi mais efetivo, nos pacientes desse estudo, em diagnosticar o surgimento de CaP.

O risco cardiovascular foi também é uma preocupação importante. Nessa análise 29 pacientes (1,01%) evoluíram com distúrbios cardiovasculares (angina, infarto, ou trombose) No entanto não podemos guardar relação direta com o uso da testosterona como fator causal. Nesse estudo o grupo avaliado era clinicamente heterogêneo, com grande intervalo de idade e diferentes condições clínicas.

Outra importante observação foi em 51(1,8%) pacientes apresentaram aumento do hematócrito durante o uso da TRT. Em 25 pacientes (0,9%) tiveram aumentado o número de plaquetas, sem que isso acarretasse em morbidade ou levasse a interrupção da TRT. Deve se ter sempre atenção para situações como policitemia, ocasionada após o estímulo da eritropoetina

que por sua vez estimula a medula óssea na produção de eritroblastos, com seus efeitos benéficos e maléficos.<sup>(6,9,15,16,17)</sup> Uma precaução durante o estudo foi prescrição de AAS, para nesses pacientes em especial, como anti-agregante plaquetário. Esses pacientes em especial sempre tiveram um controle mais rigoroso e com auxílio dos cardiologistas e clínicos assistentes. No grupo acompanhado durante 10 anos, não foram identificados casos de embolia pulmonar ou gordurosa durante o uso de T. Talvez pela preocupação que tivemos em usar o AAS sempre que o hematócrito ou as plaquetas aumentaram. (Tabela 3).

A fertilidade também pode ser afetada pelo uso da T. Parece um contra censo, mas a mesma T que melhora a atividade sexual, deprime a produção de espermatozoides. O uso de T pode ocasionar a parada parcial ou definitiva da espermatogênese.<sup>(14,18)</sup> A T normalizada em virtude da TRT, causa efeito de feedback positivo no eixo hipotalâmico hipofisário, diminuindo os níveis de FSH e LH. Estudos demonstram que após a suspensão de TRT, os pacientes, em média, demoram até 6 meses para retorno a produção anterior de espermatozoides, alguns não o fazem.<sup>(5,6)</sup> Por isso, em pacientes que desejam preservar a fertilidade devem receber formulações a base de citrato de clomifeno, bloqueador estrogênico que favorece a espermatogênese.<sup>(14,18)</sup>

O câncer de mama masculino, é uma contra indicação clássica para a TRT, no entanto, essa é uma entidade clínica rara, mas deve ser descartada. Nesse grupo de pacientes não foi identificado nenhum caso.

Em relação aos níveis de estradiol, (17,99%) dos pacientes apresentaram essa elevação, em decorrência do processo de aromatização, o que necessitou intervenção medicamentosa, pois esses pacientes apesar de apresentarem normatização dos níveis de TT, não observaram melhora dos sintomas de hipogonadismo.<sup>(13)</sup> Não foi observado elevação da prolactina, após o início do estudo. No entanto é importante lembrar que níveis elevados de prolactina podem explicar baixos níveis de TT, isso deve ser lembrado em pacientes em uso de medicação ansiolítica e antidepressiva.

## CONCLUSÃO

A TRT é amplamente utilizada como terapêutica da disfunção sexual. É uma forma eficaz e segura de repor testosterona e melhorar os sintomas e sinais relacionados ao hipogonadismo. Deve ser indicada para pacientes com alteração laboratorial e sintomas e sinais do envelhecimento masculino.

A preocupação em desenvolvimento de CaP em virtude do uso de T deve estar sempre presente, embora não possamos correlacionar diretamente como fator etiológico. O aumento do PSA total durante a TRT é frequente, mas o toque retal da próstata se mostrou mais sensível em diagnosticar o CaP, nos pacientes desse estudo. Em relação aos efeitos cardiovasculares, o pequeno número de casos de pacientes que evoluíram com angina, trombose e infarto, não se pode associar a TRT. No entanto defendemos o rigoroso acompanhamento do hematócrito e plaquetas, e sempre que necessário, uso de anti-agregante plaquetário.

## REFERÊNCIAS

1. Wang C, et al. "ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males." *The Aging Male*, 2009.
2. Rhoden EL, Morgentaler A. "Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring." *New England Journal of Medicine* 350.5, 2004: 482-92.
3. Bassil N, Saad A, Morley JE. "The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review." *Ther Clin Risk Manag* 5.3, 2009: 427-48.
4. Wu F, Srinivas-Shankar U. "Testosterone replacement therapy." *Medicine* 33.11, 2005: 41-3.
5. Jones TH. "Testosterone replacement therapy." *British J hosp. med* 2007; 68.10: 547-53.
6. Gebara O et al. "Efeitos cardiovasculares da testosterona." *Arquivos brasileiros de cardiologia* 79.6, 2002: 644-49.
7. Rhoden EL, Averbek MA. "Câncer de próstata e testosterona: riscos e controvérsias." *Arq Bras Endocrinol Metab* 53.8, 2009: 956-62.
8. Nelson WG. "Commentary on Huggins and Hodges: "Studies on Prostatic Cancer"." *Cancer Research* 76.2, 2016: 186-87.
9. Gebara OCE et al. "Efeitos cardiovasculares da testosterona." *Arquivos brasileiros de cardiologia* 79.6, 2002: 644-49.
10. Seidman SN, Spatz E, Roose SP. "Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depressive disorder: a randomized, placebo- controlled clinical trial." *The J clin psychi* 62.6, 2001: 1-478.
11. Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. "Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy." *Inter J endocr*, 2012
12. Siegfried M. "Testosterone Deficiency Syndrome." *Clinical Uro-Andrology*. Springer Berlin Heidelberg, 2015: 171-89.
13. Tan RS, Cook KR, Reilly WG. "High Estrogen in Men After Injectable Testosterone Therapy The Low T Experience." *American journal of men's health* 9.3, 2015: 229-34.
14. Heller CG et al. "Improvement in spermatogenesis following depression of the human testis with testosterone." *Fertility and sterility* 1, 2015: 415-22.
15. Lawrence JC, Mulhall JP. "How Dangerous is Testosterone Supplementation?" *International braz j urol* 41.2, 2015: 195-98.
16. Morgentaler A, Kacker R. "Andrology: Testosterone and cardiovascular risk [mdash] deciphering the statistics." *Nature Reviews Urology* 11.3, 2014: 131-32.
17. Seftel AD Morgentaler A. "Does testosterone increase the risk of a cardiovascular event?." *The J of urol* 192.1, 2014: 13-15.
18. Kaminetsky J, Hemani ML. "Clomiphene citrate and enclomiphene for the treatment of hypogonadal androgen deficiency." *Expert opinion on investigational drugs* 18.12, 2009: 1947-55.