

Caso clínico  
**TRT**

**Obesidade**

*Profa. Dra. Elaine Maria Frade Costa*

# Caso clínico

## terapia de reposição com testosterona

### Obesidade



**Profa. Dra. Elaine Maria Frade Costa**  
CRM-SP 57753

- Professora livre-docente da disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP
- Médica supervisora da Divisão de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da FMUSP – HC-FMUSP

## Descrição do caso

R.T.J., sexo masculino, 45 anos, branco, financista, casado, dois filhos. Referia sofrer, há cerca de dois anos, de cansaço aos médios esforços, ronco intenso durante o sono, ausência de libido e dificuldade de manutenção da ereção. Informou que era sedentário e que seu peso vinha aumentando gradativamente nos últimos oito anos. O paciente relatou que não havia feito nenhum tratamento clínico para obesidade e que gostaria de se submeter a cirurgia bariátrica. Negava qualquer sintoma urinário ou outras comorbidades e afirmou não desejar ter mais filhos.

Uma das formas utilizadas para avaliação do paciente foi o questionário *Androgen Deficiency in Aging Male* (ADAM), formado por nove perguntas:

1. Tem observado diminuição da libido?
2. Tem observado falta de energia?
3. Percebe redução da força muscular?
4. Perdeu altura?
5. Fica triste ou rabugento com frequência?
6. Percebe que as ereções são menos vigorosas?
7. Tem diminuído as atividades esportivas?
8. Sente sonolência após o jantar?
9. Tem percebido uma piora no desempenho profissional?

## Conduta

O paciente foi encaminhado ao pneumologista, que indicou o uso de aparelho de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP, *continuous positive airway pressure*) para tratamento da apneia do sono. A avaliação do urologista identificou próstata de tamanho e consistência normais. Foi discutido com o paciente sobre a necessidade de realização de tratamento clínico para obesidade anterior à indicação de cirurgia bariátrica. A terapia endocrinológica inicial consistiu em mudanças de hábito de vida (dieta hipocalórica e balanceada + atividade física programada) e uso de metformina 2 g/dia.

Após três meses de tratamento o paciente negou melhora dos sintomas sexuais. Referiu melhora da qualidade do sono com o uso de CPAP e informou não ter realizado adequadamente a dieta e os exercícios físicos sugeridos. Os resultados dos novos exames apresentados não mostraram diferenças significativas. Diante da permanência das queixas sexuais associadas a níveis de testosterona abaixo do limite inferior da normalidade, discreta melhora do quadro metabólico e ausência do desejo de manutenção da fertilidade, optou-se pela introdução de liraglutida 0,6 mg/dia e terapia de reposição com testosterona (TRT) com aplicação intramuscular de undecilato de testosterona 1.000 mg, sendo duas injeções com intervalo de seis semanas e as seguintes a cada 12 semanas.

Após quatro meses do novo esquema terapêutico o paciente retornou para consulta apresentando novos resultados de exames. Ele referiu melhora importante dos sintomas sexuais e da qualidade do sono. Houve melhora da composição corporal com ganho de massa magra e redução da gordura

visceral, melhora do quadro metabólico e do risco cardiovascular global. Optou-se por aumentar a dose de liraglutida e manter dieta, atividade física e o uso de undecilato de testosterona 1.000 mg a cada três meses.

## Exames

Exame físico		
exames	iniciais	após quatro meses de TRT
avaliação clínica	bom estado geral, obeso, mucosas úmidas e discretamente descoradas, discreto edema de membros inferiores	-
questionário ADAM	5 respostas positivas	0 resposta positiva
peso	132,4 kg	136 kg
altura	1,75 m	1,75 m
IMC	43,2 kg/m <sup>2</sup>	44,7 kg/m <sup>2</sup>
circunferência abdominal	135 cm	131 cm
PA	144 x 90 mmHg	137 x 87 mmHg
relação cintura/quadril	1,04	1,03
testículos direito e esquerdo	25 cm <sup>3</sup>	-

ADAM: *Androgen Deficiency in Aging Male*. IMC: índice de massa corporal. PA: pressão arterial.

## Exames laboratoriais

exames	iniciais	após quatro meses de TRT
glicemia de jejum	103 mg/dl	84 mg/dl
insulina de jejum	22,4 µU/ml	21,5 µU/ml
HbA1C	5,3%	5,4%
hemoglobina	13,7 g/dl	13,6 g/dl
hematócrito	40,5%	42,4%
triglicérides	160 mg/dl	120 mg/dl
colesterol	227 mg/dl	198 mg/dl
colesterol LDL	159 mg/dl	132 mg/dl
colesterol HDL	29 mg/dl	38 mg/dl
creatinina	0,93 mg/dl	-
ALT (< 41 U/l)	69 U/l	30 U/l
AST (< 37 U/l)	37 U/l	22 U/l
ferritina (30 ng/ml - 400 ng/ml)	569 ng/ml	321,3 ng/ml
LH (1,7 mU/ml - 8,6 mU/ml)	2,5 mU/ml	0,9 mU/ml
FSH (1,5 mU/ml - 12,4 mU/ml)	5,3 mU/ml	2,8 mU/ml
testosterona total > de 3 dosagens* (249 ng/dl - 836 ng/dl)	177 ng/dl	656 ng/dl
testosterona livre calculada (131 pmol/l - 640 pmol/l)	173 pmol/l	531 pmol/l
prolactina (3,4 ng/ml - 18,6 ng/ml)	5 ng/ml	-
PSA total (< 4,0 ng/ml)	0,4 ng/ml	0,5 ng/ml
<b>Bioimpedância</b>		
massa magra	67,2 kg	72,3 kg
massa livre de gordura	71,1 kg	76,4 kg
massa de músculo esquelético (28,8 kg - 35,2 kg)	40,7 kg	43,5 kg
massa de gordura (8,1 kg - 16,1 kg)	61,3 kg	60,5 kg
gordura visceral (< 100 cm <sup>2</sup> )	250 cm <sup>2</sup>	234,1 cm <sup>2</sup>
densitometria óssea	discreta osteopenia	-

## Exames laboratoriais

exames	iniciais	após quatro meses de TRT
polissonografia	apneia do sono grave	-
risco cardiovascular global	alto risco (13,2% de chance de eventos cardiovasculares em 10 anos, associados a presença de síndrome metabólica)	risco baixo (8%)

**HbA1c:** hemoglobina glicada. **ALT:** alanina aminotransferase. **AST:** aspartato aminotransferase. **LH:** luteinizing hormone (hormônio luteinizante). **FSH:** follicle-stimulating hormone (hormônio folículo-estimulante). **PSA:** prostate specific antigen (antígeno prostático específico). \*maior nível de três dosagens de testosterona total

## Discussão

O hipogonadismo tardio ou deficiência androgênica do envelhecimento masculino (DAEM) afeta cerca de cinco milhões de homens nos Estados Unidos e associa baixos níveis séricos de testosterona com sintomas inespecíficos, como falta de energia e depressão, e sintomas específicos, como disfunção erétil e diminuição da libido.<sup>1</sup> Na população brasileira a prevalência de homens com níveis de testosterona total inferiores a 300 ng/dl é de 20%.<sup>2</sup> Atualmente, o diagnóstico de DAEM obedece aos critérios estabelecidos por Wu FC et al<sup>3</sup>: presença de pelo menos três sintomas sexuais associados a testosterona sérica total abaixo de 320 ng/dl ou testosterona livre abaixo de 220 pmol/l.<sup>3</sup>

O questionário ADAM disponibiliza apenas duas questões referentes a queixas sexuais, o que o torna uma ferramenta inespecífica para o diagnóstico de DAEM. Portanto, esse e outros questionários devem ser utilizados apenas para triagem da doença.<sup>4</sup>

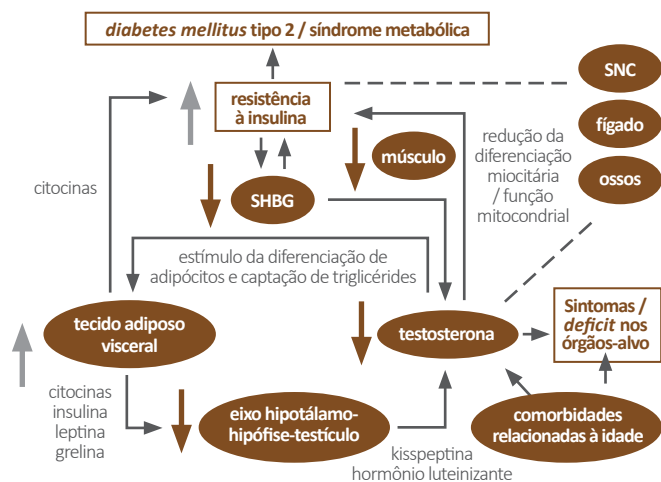
A literatura é bastante consistente em relação às evidências da associação de obesidade em homens com baixos níveis de testosterona total, livre ou biodisponível.<sup>5</sup> A presença de obesidade grau III (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) e síndrome metabólica (SM), de acordo com a classificação do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III)<sup>6</sup>, confirmou o diagnóstico do paciente do caso citado, com DAEM associada a obesidade/SM.

A etiologia da DAEM associada a obesidade é uma via de mão dupla em que o aumento da gordura visceral é o fator-chave para causar o declínio da testosterona sérica que, por sua vez, leva a um incremento da gordura visceral. Baixos níveis de testosterona estimulam a diferenciação dos adipócitos e o aumento da captação de triglicérides nessas células, aumentando o tecido adiposo visceral (Figura 1).<sup>7</sup> A manutenção de níveis fisiológicos de testosterona em pacientes hipogonádicos com SM determina a redução nos níveis de insulina, leptina, índice de resistência insulínica (HOMA-IR, *homeostatic model assessment*) e marcadores inflamatórios como interleucina IL-1 $\beta$ , fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ , tumor necrosis factor alfa) e proteína C reativa (PCR), sem determinar policitemia ou alterações nos parâmetros prostáticos<sup>8</sup>, além de exercer efeito antitrombótico, reduzindo, portanto, o risco cardiovascular global<sup>9</sup>. Ademais, é consenso que a TRT proporciona melhora da libido, densidade óssea, massa muscular, composição corporal e eritropoiese.<sup>10</sup>

No caso apresentado, assim como mostra a experiência clínica, a baixa adesão às mudanças de estilo de vida levou a uma discreta melhora nos componentes da SM e no risco cardiovascular global.<sup>11</sup> Por outro lado, a TRT, ainda que em curto prazo, determinou uma melhora da composição corporal, com aumento de massa magra e redução de massa gorda e gordura visceral, contribuindo para a melhora da SM e do risco cardiovascular global.

Classicamente a TRT está indicada em homens com diagnóstico de hipogonadismo (baixos níveis de testosterona associados a sintomas clínicos) relacionado ou não a comorbidades metabólicas.<sup>12</sup> Embora ainda existam controvérsias a respeito da indicação da TRT para DAEM associada a obesidade, há fortes indícios de que essa terapia melhora os parâmetros da SM, especialmente se os níveis séricos forem mantidos dentro da normalidade. Por outro lado, a mudança do estilo de vida com a consequente perda de peso também contribui de forma significativa para a reversão do quadro de SM e a elevação dos níveis de testosterona. Até o momento

**Figura 1.** Relação bidirecional entre gordura visceral e testosterona: um ciclo de auto-perpetuação que promove resistência à insulina



**SNC:** sistema nervoso central. **SHBG:** sex hormone-binding globulin (globulina ligadora de hormônios sexuais).

Adaptada de Grossmann M, 2014.<sup>7</sup>

não há evidências consistentes de que a TRT aumente o risco cardiovascular.<sup>13</sup> Ao indicar a TRT é importante avaliar as contraindicações do seu uso, a saber: câncer de próstata ou mama, nódulo de próstata palpável ou PSA > 4 ng/ml, sintomas urinários graves, hematócrito > 50%, presença de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) grau III ou IV e moderada ou severa apneia obstrutiva do sono sem tratamento.<sup>10</sup>

## Mensagem-chave

O hipogonadismo deve ser investigado em todos os homens obesos, com SM ou com *diabetes mellitus* tipo 2. Uma vez confirmado o diagnóstico, o uso de testosterona deve ser considerado em conjunto com o tratamento clínico da obesidade e das alterações metabólicas, uma vez que a TRT nesses pacientes melhora a composição corporal e reduz a gordura visceral e o risco cardiovascular, como evidenciado no caso clínico apresentado.

**Referências:** 1. Katz DJ, Nabulsi O, Tal R, Mulhall JP. Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men. *BJU Int* 2012;110(4):573-8. 2. Nardozza Júnior A, Szelbrackowski S dos S, Nardi AC, Almeida JC. Age-related testosterone decline in a Brazilian cohort of healthy military men. *Int Braz J Urol* 2011;37(5):591-7. 3. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT, EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363(2):123-35. 4. Martits AM, Costa E, Nardi A, Nardozza Jr A, Faria G, Facio Jr F, Bernardo W, Brazilian Society of Endocrinology; Brazilian Society of Urology. Late-onset hypogonadism or ADAM: diagnosis. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2014;60(4):286-94. 5. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D; European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2737-45. 6. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Schulman C, Balercia G, Fisher AD, Chiarini V, Forti G, Maggi M. A comparison of NCEP/ATP III and IDF metabolic syndrome definitions with relation to metabolic syndrome-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007;4(3):789-96. 7. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J Endocrinol* 2014;220(3):R37-55. 8. 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-blind placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(5):602-12. 9. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: utility, limitations and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):405-13. 10. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC, ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res* 2009;21(1):1-8. 11. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Fonseca FA, dos Santos JE, Santos RD, Bertolami MC, Faludi AA, Martinez TLR, Diamant J, Guimarães A, Forti NA, Moriguchi E, Chagas ACP, Coelho OR, Ramires JAF; Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(4) Supl 1. 12. Cassimatis DC, Crim MT, Wenger NK. Low testosterone in men with cardiovascular disease or risk factors: to treat or not to treat? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016;18(12):75. 13. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2536-59.

Expediente Caso clínico TRT – Obesidade 347/102016 – março, 2017 Produção Editorial Congresses Update® redacao@congressesupdate.com.br www.congressesupdate.com.br

Autora Prof. Dra. Elaine Maria Frade Costa (CRM-SP 57753) Direção Magali A. Luiz Martins Coordenação Fabiane Martins (Mtb 45459) Revisão Renata Pavanelli Projeto Gráfico Vivian Luis Impressão Cocktail Tiragem 1.000 exemplares Distribuição Bayer

É proibida a reprodução parcial ou total desta publicação sem autorização prévia da editora. O anúncio publicado nesta edição é de exclusiva responsabilidade do anunciante, assim como os conceitos emitidos em artigo assinado é de exclusiva responsabilidade do autor, não refletindo necessariamente a opinião da editora e do patrocinador. Todos os direitos reservados à Luiz Martins Editorial Ltda. Distribuição exclusiva à classe médica.

**NEBIDO®**  
undecilato de testosterona



Se é Bayer, é bom

APENAS 4 APLICAÇÕES NO ANO.<sup>1</sup>

MAIS TEMPO PARA O SEU PACIENTE  
APROVEITAR OS BONS MOMENTOS DA VIDA.

90% DE ADEÇÃO  
nos dois primeiros anos<sup>2</sup>

BENEFÍCIOS DE LONGO PRAZO\*  
comprovados em diferentes estudos clínicos<sup>3,4</sup>



ATÉ **50%** **DE DESCONTO** **para Você**

**NEBIDO®:** UNDECILATO DE TESTOSTERONA 1000 MG. REG. MS-1.7056.0061. **INDICAÇÕES:** REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA EM HIPOGONADISMO MASCULINO PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO. **CONTRAINDICAÇÕES:** CARCINOMAS ANDRÓGENO-DEPENDENTES DE PRÓSTATA OU DE GLÂNDULA MAMÁRIA DO HOMEM. HIPERCALCEMIA QUE ACOMPANHA TUMORES MALIGNOS, TUMORES HEPÁTICOS ATUAIS OU PRÉVIOS. HIPERSENSIBILIDADE À SUBSTÂNCIA ATIVA OU A QUALQUER UM DE SEUS EXCIPIENTES. USO CONTRAINDICADO EM MULHERES. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** PACIENTES IDOSOS TRATADOS COM ANDRÓGENOS PODEM APRESENTAR RISCO MAIS ELEVADO DE DESENVOLVIMENTO DE HIPERPLASIA PRÓSTÁTICA. RECOMENDAM-SE EXAMES REGULARES DA PRÓSTATA. AVALIAR HEMOGLOBINA E HEMATÓCRITO PERIODICAMENTE. EM CASO DE SUSPEITA CLÍNICA A POSSIBILIDADE DE UM TUMOR HEPÁTICO DEVE SER CONSIDERADA. PODE OCORRER EDEMA. NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS OU ADOLESCENTES COM IDADE INFERIOR A 18 ANOS. PODE OCORRER O APARECIMENTO DE ACNE VULGAR, APNEIA DO SONO PREEEXISTENTE PODE SER POTENCIALIZADA. OS ANDRÓGENOS NÃO SÃO ADEQUADOS PARA PROMOÇÃO DE DESENVOLVIMENTO MUSCULAR EM INDIVÍDUOS SADIOS OU PARA AUMENTO DE HABILIDADE FÍSICA. NEBIDO® DEVE SER INJETADO EXCLUSIVAMENTE POR VIA INTRAMUSCULAR E DE FORMA MUITO LENTA. MICROEMBOLISMO PULMONAR POR SOLUÇÕES OLEOSAS PODE OCORRER EM CASOS RAROS. SUSPEITAS DE REAÇÕES ANAFILÁTICAS APÓS A INJEÇÃO. A TERAPIA DE REPOSIÇÃO COM TESTOSTERONA PODE REDUZIR REVERSIVELMENTE A ESPERMATOGÊNESE. ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DOPING. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** BARBITURATOS E OUTROS INDUTORES ENZIMÁTICOS. OXIFEMBUZONA. ANTICOAGULANTES ORAIS. HIPOGLICEMIANTE. **EVENTOS ADVERSOS:** POLICITEMIA, AUMENTO DE PESO CORPÓREO, FOGAÇO, ACNE, AUMENTO DO PSA, EXAME ANORMAL DA PRÓSTATA, HIPERPLASIA PRÓSTÁTICA BENIGNA, REAÇÕES NO LOCAL DA INJEÇÃO. **POSOLOGIA:** ADMINISTRAR 1 AMPOLA DE NEBIDO® POR VIA IM A CADA 10 A 14 SEMANAS, O INTERVALO ENTRE A PRIMEIRA E SEGUNDA INJEÇÃO DEVE SER REDUZIDO PARA 6 SEMANAS. **CLASSIFICAÇÃO PARA FORNECIMENTO:** MEDICAMENTO SUJEITO A RECEITA DE CONTROLE ESPECIAL EM DUAS VIAS. (CÓD. NEB. 2016-03-08-99). PARA INFORMAÇÕES COMPLETAS, VIDE BULA DO PRODUTO (VE0115-CCD55).

**CONTRAINDICAÇÃO: CARCINOMAS ANDRÓGENO-DEPENDENTES DE PRÓSTATA.**  
**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: INSULINA.**

\*FUNÇÃO ERÉTIL, LIBIDO, HUMOR, SENSIBILIDADE À INSULINA, COMPOSIÇÃO CORPORAL, DENSIDADE MINERAL ÓSSEA.<sup>1,2,3,4</sup> \*\*A PARTIR DA 6ª CAIXA. O DESCONTO É APLICADO SOBRE O PMC – PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR, O QUAL É PRATICADO PELAS FARMÁCIAS E DROGARIAS. O PMC É O PREÇO MÁXIMO PERMITIDO PARA VENDA AO CONSUMIDOR E INCLUI OS IMPOSTOS INCIDENTES POR ESTADO. A BAYER RESERVA-SE AO DIREITO DE ALTERAR OU INTERROMPER O PROGRAMA BAYER PARA VOCE E AS PROMOÇÕES ANUNCIADAS A QUALQUER MOMENTO, SEM AVISO PRÉVIO, OBRIGANDO-SE AO CUMPRIMENTO DAS PROMOÇÕES ANUNCIADAS ATÉ A DATA DA COMUNICAÇÃO DA INTERRUÇÃO, REALIZADA ATRAVÉS DO SITE [WWW.BAYERPARAVOCE.COM.BR](http://WWW.BAYERPARAVOCE.COM.BR)

**REFERÊNCIAS:** 1. BULA DO PRODUTO NEBIDOR (UNDECILATO DE TESTOSTERONA). • 2. CONAGLEN HM1, PAUL RG, YARNIDLEY T, KAMP J, ELSTON MS, CONAGLEN JV, ET AL. RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF TESTOSTERONE UNDECANOATE DEPOT FOR THE LONG-TERM TREATMENT OF MALE HYPOGONADISM IN CLINICAL PRACTICE. *J SEX MED.* 2014 FEB;11(2):574-82. • 3. SAAD F, AVERSA A, ISIDORI AM, ZAFALON L, ZITZMANN M, GOOREN L. ONSET OF EFFECTS OF TESTOSTERON AND TIME SPAN UNTIL MAXIMUM EFFECTS ARE ACHIEVED. *EUR J ENDOCRINOL.* 2011; NOV. 165(5) 675-85. • 4. YASSIN AA, NETTLESHP J, ALMEHDAZI Y, SALMAN M, ET AL. EFFECTS OF CONTINUOUS LONG-TERM TESTOSTERONE THERAPY (TTH) ON ANTHROPOMETRIC, ENDOCRINE AND METABOLIC PARAMETERS FOR UP TO 10 YEARS IN 115 HYPOGONADAL ELDERLY MEN: REAL-LIFE EXPERIENCE FROM AN OBSERVATIONAL REGISTRY STUDY. *ANDROLOGIA* 2016 SEP 48(7): 793-9.

SAC 0800 7021241  
sac@bayer.com  
Respeito por você

MATERIAL PARA USO DO REPRESENTANTE DA BAYER S.A. PARA PROMOÇÃO EXCLUSIVA A PROFISSIONAIS DE SAÚDE.

L.BR.MKT.01.2017.6855