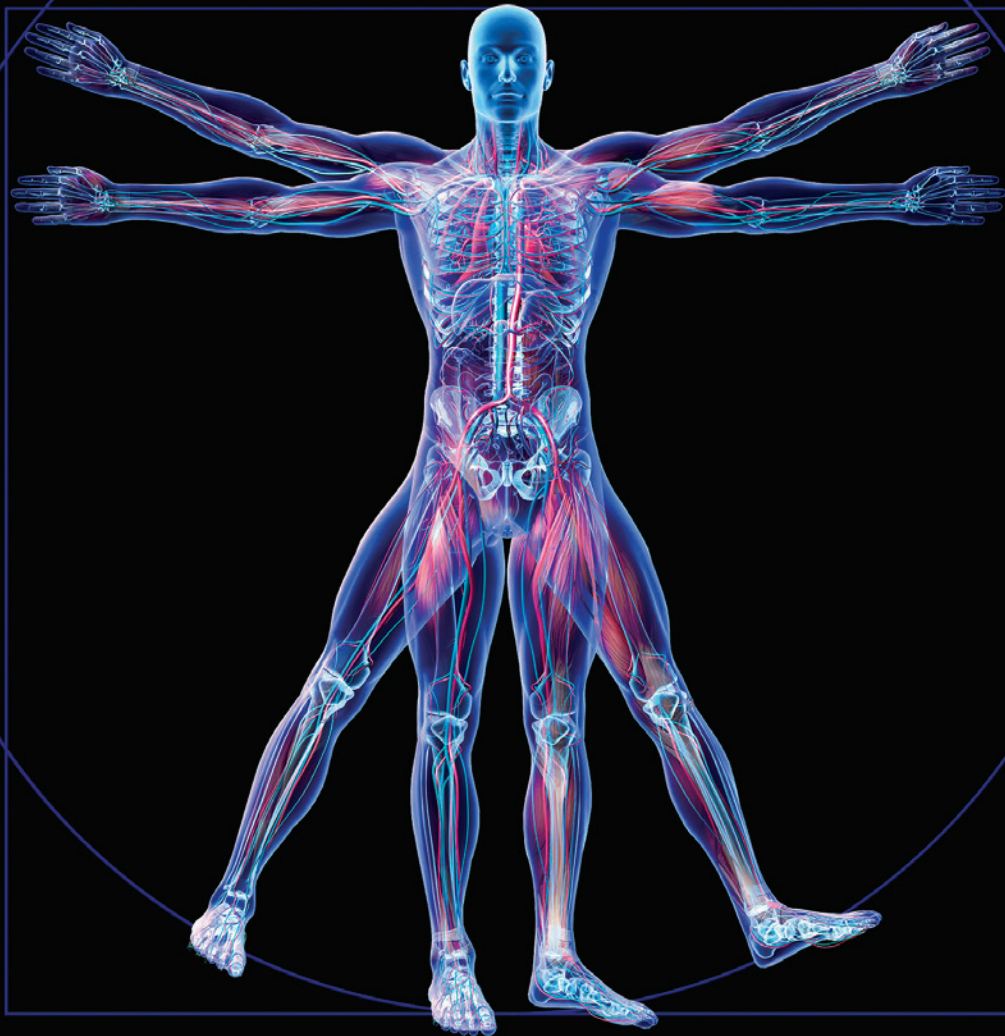


# TRENDS

Em Urologia e Saúde Masculina



## Deficiência de testosterona: guiando os pacientes sobre as opções de manejo

Um suplemento da TRENDS solicitado e patrocinado pela Bayer



A Bayer iniciou e esteve envolvida no desenvolvimento e na recomendação dos autores deste suplemento e financiou sua publicação. Este suplemento foi revisado por especialistas (peer review) e os autores e o editor mantiveram o controle editorial final de seu conteúdo. A Bayer forneceu dados de prescrição relevantes e revisou o manuscrito para garantir precisão factual e conformidade com o código de prática da ABPI. As opiniões expressas neste suplemento não são necessariamente as da empresa patrocinadora ou as do editor.

A minibula de Nebido® (undecilato de testosterona) pode ser encontrada na contracapa.

# Introdução

Longe de ser uma consequência benigna do envelhecimento, a deficiência de testosterona em homens, também descrita como hipogonadismo, tem consequências metabólicas importantes e indesejadas. A deficiência de testosterona está associada à disfunção sexual, osteoporose, dislipidemia, diabetes tipo 2, síndrome metabólica e depressão e é causa significativa de aumento de risco cardiovascular.<sup>1-6</sup>

A recém-publicada diretriz da BSSM - British Society for Sexual Medicine (Sociedade Britânica de Medicina Sexual) sobre o manejo do hipogonadismo provê orientação baseada em evidências para auxiliar os profissionais da área de saúde a identificar e manejar homens com deficiência de testosterona.<sup>7</sup> As opções de tratamento incluem terapia de reposição de testosterona (TRT) e existem várias formulações disponíveis. As formulações orais são raramente utilizadas no Reino Unido; portanto, esta revisão se concentra em formulações transdérmicas e injetáveis.

Antes de iniciar a terapia com testosterona devem ser feitas avaliações hematológicas, da saúde da próstata e do estado da mama. Fatores de risco cardiovascular

devem ser avaliados e seu manejo e prevenção otimizados. Estas avaliações devem ser repetidas e a testosterona sérica, a albumina e a globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG – sex hormone binding globulin) devem ser medidas 3, 6 e 12 meses após o início da terapia com testosterona e a cada 12 meses daí em diante (a cada 3 meses se a resposta for insatisfatória ou se houver preocupação de segurança).<sup>7</sup> O nível sérico alvo de testosterona total é de 15 a 30 nmol/ml.<sup>7</sup>

Coletas de sangue devem ser feitas duas a quatro horas após a aplicação de uma formulação tópica; níveis mínimos são requeridos para pacientes que receberem tratamento injetável.<sup>7</sup>

O hematócrito não deve exceder 54% (quando pode ser necessário ajuste de dose ou sangria). O aumento do antígeno prostático específico (PSA) para valores > 1,4 ng/ml em um ano ou velocidade de aumento do de PSA > 0,4 ng/ml por ano, durante dois anos, é indicação para avaliação urológica urgente e monitorização subsequente mais intensiva.<sup>7</sup>

O sucesso do tratamento deve ser avaliado em relação à melhora dos sinais e sintomas da deficiência de testosterona.

A ausência de melhora em resultados importantes para o paciente (como libido, função sexual, função muscular ou redução de gordura corporal) após seis meses, deve levar à interrupção da testosterona e à investigação de outras causas para os sintomas.<sup>7</sup>

Entretanto, a melhora dos sintomas pode ser lenta durante os primeiros meses desse modo, os pacientes devem ser encorajados a continuar o tratamento, e a abordagem de possíveis preocupações sobre eficácia e tolerabilidade deve ser proativa. Uma vez que a disfunção sexual é um determinante importante para a busca da terapia com testosterona, a prescrição inicial de medicamentos concomitantes para disfunção erétil (DE), como inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5), é geralmente necessária.<sup>7</sup>

Neste suplemento, os autores fornecem uma visão geral sobre a deficiência de testosterona e seu manejo, com foco particular nas opções terapêuticas disponíveis.

Eles descrevem como a preferência do paciente, a tolerabilidade, a conveniência e a eficácia podem ser balanceados para propiciar os resultados desejados.

## Autores

Professor Michael Kirby, professor visitante da Faculty of Health and Human Sciences, University of Hertfordshire, e do The Prostate Centre, Londres  
Professor Geoffrey Hackett, Consultor em Urologia, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust e Professor de Medicina Sexual, Aston University Medical School, Birmingham

Os dois autores contribuíram igualmente para este trabalho e a assistência à redação foi fornecida por Steve Chaplin, Redator Médico

## Declaração de interesses

Michael Kirby recebeu financiamento de laboratórios farmacêuticos para pesquisa, participação em conferências, palestras e consultoria, incluindo Ferring, Astellas, Pfizer, Takeda, Bayer, MSD, BI, Lilly, GSK, AZ e a Menarini. Geoffrey Hackett recebeu honorários da Bayer.

# Deficiência de testosterona

A deficiência de testosterona primária pode ser precedida por hipogonadismo de início tardio em alguns homens mais idosos, um estado compensado no qual os níveis de testosterona são normais, mas o nível de LH está aumentado.<sup>9</sup> Outras causas de deficiência de testosterona incluem diminuição da biodisponibilidade da testosterona devido a variações na SHBG ou alterações no receptor de andrógeno. Medicamentos também podem suprimir os níveis de testosterona - por exemplo, antipsicóticos, corticosteroides e opioides.<sup>7</sup>

A deficiência de testosterona funcional (também conhecida como hipogonadismo de início tardio, relacionada à idade ou com início na idade adulta) tem aspectos característicos de deficiência androgênica em homens com idade  $\geq 50$  anos, com níveis baixos de testosterona e comorbidades, como obesidade ou síndrome metabólica.<sup>10</sup>

## Prevalência

Definindo a deficiência de testosterona primária como três ou mais sintomas sexuais, testosterona total sérica  $< 11$  nmol/L e testosterona livre  $< 0,22$  nmol/L, os autores do estudo EMAS (European Male Aging Study) mostraram que a prevalência em 3369 homens sintomáticos de 40 a 79 anos de idade foi de 2,1% no total, aumentando para 0,1%, 0,6%, 3,2% e 5,1% naqueles com 40-49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos e 70 a 79 anos, respectivamente.<sup>11</sup> O EMAS também mostrou que a prevalência de deficiência de testosterona secundária foi de aproximadamente 12% e que, em 9,5% dos homens era compensada.<sup>9</sup> No geral, 77% dos homens no EMAS apresentavam níveis de testosterona na faixa normal (testosterona sérica  $\geq 10,5$  nmol/L e LH  $\leq 9,4$  U/L).<sup>9</sup>

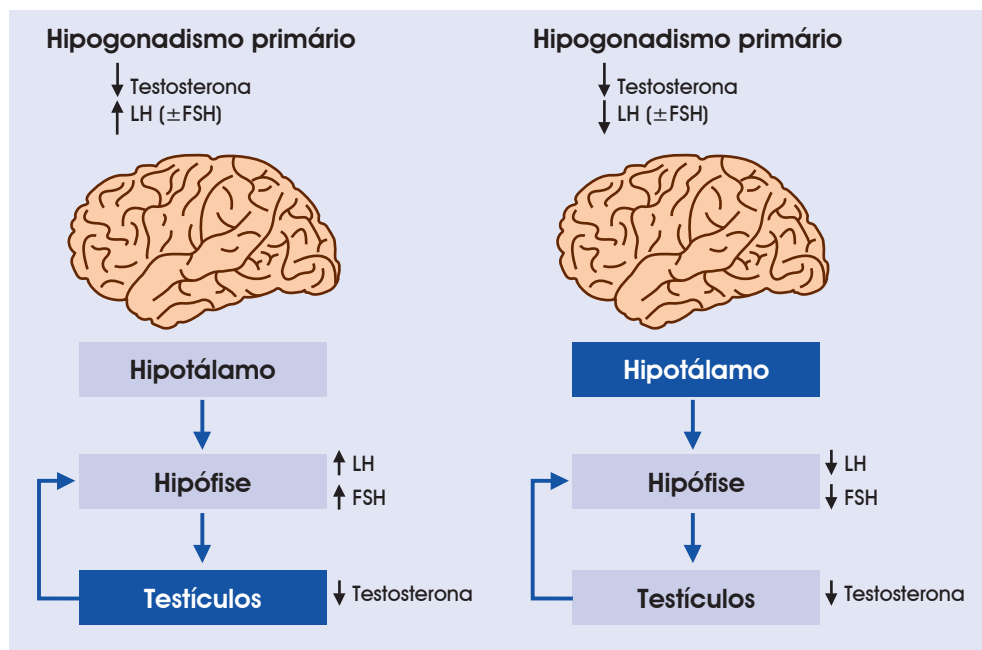


Figura 1. Mecanismos fisiológicos subjacentes ao hipogonadismo primário e secundário. Reproduzido com permissão de Hackett et al<sup>7</sup>, copyright© 2017 dos autores, publicado pela Elsevier.

Os níveis de testosterona livre e biodisponível declinam devido à redução de SHBG relacionada a idade, mas a taxa aumentada de deficiência de testosterona em homens mais velhos está principalmente associada à obesidade, diabetes tipo 2 e doença crônica.<sup>12</sup> No EMAS, a prevalência de hipogonadismo aumentou com o aumento do índice de massa corporal (5,2% no IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) e número de comorbidades (5,2% com duas ou mais comorbidades) (Tabela 1).<sup>11</sup>

## Sinais e sintomas

A testosterona exerce múltiplos efeitos por meio dos receptores androgênicos localizados em todo o corpo.<sup>13-17</sup> A deficiência de testosterona pode afetar adversamente vários sistemas de órgãos e resultar em comprometimento significativo da qualidade de vida, incluindo

alterações na função sexual (Tabela 2). No entanto, por serem multifatoriais e estarem associados a fatores psicológicos e de estilo de vida, esses efeitos também ocorrem em homens com níveis normais de testosterona.<sup>7</sup> Um número maior de sinais e sintomas, que variam com a idade de início, gravidade e duração, reforça a suspeita de deficiência de testosterona.

## Diagnóstico e rastreamento

O hipogonadismo deve ser considerado em homens que vem ao médico com sinais e sintomas típicos e confirmados por concentrações séricas diminuídas de testosterona total ou livre; os níveis de gonadotrofina devem ser medidos para determinar a causa.<sup>7</sup> Os três sintomas mais comuns de deficiência de testosterona são disfunção erétil (DE), perda de ereções matinais e diminuição do desejo sexual.

Andrológicos e endocrinológicos	Doenças metabólicas associadas à resistência à insulina	Doenças cardiovasculares	Outras doenças crônicas	Farmacológicos
Puberdade retardada	Obesidade	Hipertensão	Doença pulmonar obstrutiva crônica	Tratamento com glicocorticoides orais
Criptorquidismo	Síndrome Metabólica	Doença coronariana	Apneia do sono obstrutiva	Uso regular de opioides
Doença da hipófise	Diabetes Tipo 2	Doença cerebrovascular	Doença renal terminal	Medicamentos antipsicóticos
Infertilidade		Insuficiência cardíaca crônica	Cirrose	Terapia de privação androgênica
Varicocele		Fibrilação atrial	Osteoporose	Terapia de manutenção com metadona
			Artrite reumatoide	Terapia antirretroviral
			HIV	Quimioterapia + radiação
			Câncer	Terapia anticonvulsivante

Tabela 1. Fatores associados ao aumento da prevalência de deficiência de testosterona. Reproduzido com a permissão de Hackett e cols.<sup>7</sup>, copyright © 2017 os

A BSSM recomenda o rastreamento de testosterona baixa em homens adultos com sinais compatíveis e múltiplos de deficiência de testosterona; todos os homens que apresentam DE, perda de ereções espontâneas ou baixo desejo sexual; todos os homens com diabetes tipo 2, IMC >30kg/m<sup>2</sup> ou circunferência da cintura >102cm; e todos os homens que recebem tratamento em longo prazo com medicamentos antipsicóticos, opioides ou antiepilépticos.<sup>7</sup>

O NICE recomenda que os homens com diabetes tipo 2 sejam questionados anualmente sobre o DE e sejam avaliados, instruídos e apoiados, conforme necessário, incluindo encaminhamento para um serviço de tratamento adequado caso a terapia não seja bem-sucedida.<sup>18</sup>

O histórico cuidadoso deve excluir outras possíveis causas de sinais e sintomas, como doença sistêmica, doença aguda e medicação. A gravidade dos sintomas pode ser quantificada com a utilização de uma ferramenta de avaliação validada, como o Aging Male Symptom Scale, um questionário auto-administrado com 17 perguntas, que avalia os sintomas psicológicos, somáticos e sexuais e fornece uma pontuação resumida.<sup>19</sup>

Isso também pode ser usado para avaliar o impacto da deficiência de testosterona no momento do diagnóstico e para monitorar a resposta ao tratamento.

<b>SEXUAL</b>	Puberdade retardada Testículos pequenos Infertilidade Diminuição do desejo e atividade sexual Diminuição da frequência de pensamentos eróticos Disfunção erétil Ejaculação retardada Diminuição do volume ejaculado Redução ou ausência de ereções matinais ou noturnas
<b>FÍSICO</b>	Diminuição dos pelos no corpo Ginecomastia Diminuição da massa e força muscular Ondas de calor ou sudorese Perturbações do sono Fadiga Osteoporose, perda de altura, fraturas após trauma mínimo
<b>CARDIO-METABÓLICO</b>	Aumento do IMC ou obesidade Obesidade visceral Síndrome metabólica
<b>PSICOLÓGICO</b>	Alterações no humor (por exemplo, raiva, irritabilidade, tristeza, depressão) Diminuição do bem-estar ou auto avaliação ruim da saúde Diminuição da função cognitiva (incluindo dificuldade de concentração, memória verbal e desempenho espacial)

Tabela 2. Sinais e sintomas de deficiência de testosterona. Reproduzido com permissão de Hackett e cols.<sup>7</sup>, copyright © 2017 dos autores, publicado pela Elsevier.

Se houver suspeita de deficiência de testosterona, os homens devem ser submetidos a exame físico e a testosterona sérica deve ser medida. A avaliação física deve incluir altura, peso, IMC e circunferência da cintura; exame retal digital da próstata, quando apropriado, devido a sintomas do trato urinário inferior ou se o PSA estiver elevado (realizado após conversa informativa com o paciente); características sexuais secundárias (extensão e distribuição dos pelos faciais e púbicos, aumento das mamas, aparência do pênis, tamanho dos testículos e escroto).<sup>7</sup>

Os níveis séricos de testosterona estão sujeitos a variações diurnas e devem, portanto, ser medidos entre as 07:00h e as 11:00 horas, após jejum (os níveis sem jejum podem ser 30% mais altos)<sup>7</sup> e repetidos pelo menos duas vezes a intervalos de quatro semanas. A medição deve ser evitada durante doença aguda. A decisão de prescrever TRT depende do nível de testosterona (Tabela 3). Vale a pena notar que as faixas de referência laboratorial não são faixas baseadas em ações<sup>20</sup>; os limites especificados na tabela representam “níveis de ação baseados em evidências” e são preferidos a valores de referência laboratoriais locais. Os sintomas de deficiência de testosterona correlacionam-se mais estreitamente com a testosterona livre do que a testosterona total.<sup>8</sup>

### Manejo inicial e barreiras ao tratamento

Os sintomas associados à deficiência de testosterona não são específicos para níveis baixos de testosterona, mas também ocorrem com idade avançada, obesidade e outras comorbidades; em particular, a DE é um marcador de doença coronariana. O manejo inicial, portanto, deve incluir mudanças no estilo de vida, abordando tabagismo, consumo de álcool, peso e sedentarismo.

O tratamento que traz os níveis de testosterona para a faixa normal, melhora a função sexual e o humor em homens com níveis baixos. A abordagem da deficiência de testosterona primária consiste geralmente em TRT combinada com o manejo adequado de patologias associadas, como obesidade, diabetes tipo 2, depressão e medicamentos relacionados. A deficiência de testosterona secundária pode ser manejada com gonadotrofina coriônica humana ou com moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (como o clomifeno) ou inibidores da aromatase (como o tamoxifeno), off-label, em homens mais jovens (com menos

Testosterona Total		Testosterona Livre	Ação
< 8 nmol/L	ou	0,189 nmol/L	Geralmente requer terapia de reposição
8–12 nmol/L			Considere TRT por no mínimo 6 meses
> 12 nmol/L	ou	>0,225 nmol/L	Não requer terapia de reposição

Tabela 3. Limiares dos níveis de testosterona nos quais a terapia de reposição pode ser considerada.

de 50 anos de idade, especialmente aqueles que desejam preservar a fertilidade).<sup>7</sup> Em homens mais idosos, não preocupados com fertilidade, a TRT é mais apropriada. A terapia específica para disfunção erétil geralmente é necessária, uma vez que as ereções podem levar meses para retornar e que homens mais velhos geralmente têm outras comorbidades associadas à disfunção erétil, como doenças cardiovasculares.

A principal barreira ao tratamento é a falha em pensar no diagnóstico e “se apropriar do caso “pelos especialidades tradicionais. Os pacientes geralmente chegam ao consultório com DE e baixo desejo sexual. Diretrizes multidisciplinares dão rapidamente orientações padrão para buscar a opinião de endocrinologistas, cardiologistas, urologistas ou psicólogos e isso simplesmente não é prático ou efetivo do ponto de vista econômico. Clínicos gerais, embora idealmente posicionados, não recebem treinamento para o manejo de problemas sexuais e podem relutar em assumir o ônus do acompanhamento em longo prazo para um número potencialmente grande de homens. Embora existam alguns dados tranquilizadores sobre a segurança da TRT, ainda existe preocupação entre os profissionais da área de saúde. Mitos comuns sobre o aumento do risco de câncer de próstata ou de eventos cardiovasculares não foram completamente dissipados.

### Conversando com os pacientes sobre o tratamento

A BSSM recomenda iniciar a terapia apenas em conjunto com aconselhamento sobre perda de peso, modificação do estilo de vida e tratamento de comorbidades, portanto, estes devem ser abordados. A perda de peso isoladamente pode melhorar os sintomas em homens obesos com testosterona total  $\leq 12$  nmol/L<sup>22</sup>, mas é improvável que o faça em homens severamente sintomáticos com níveis  $\leq 8$  nmol/L, especialmente aqueles com comorbidades associadas, como diabetes tipo 2.

Evidências revisadas pela BSSM mostram que a terapia com testosterona melhora consistentemente a função sexual e preserva a massa magra em homens com deficiência de testosterona; alguns estudos também encontraram aumento de massa óssea, melhora do perfil lipídico, anemia, atenuação da resistência à insulina, melhora do humor e aumento da capacidade de exercício.<sup>7,23</sup>

Múltiplas melhoras “modestas” podem representar um benefício substancial para o paciente, mas podem ser subestimadas por especialistas em áreas específicas. A TRT com perda de peso melhora a disfunção erétil, sintomas físicos e preserva a massa muscular em comparação com a perda de peso isoladamente.<sup>22,24</sup>

Os pacientes devem ser advertidos de que o desejo sexual pode aumentar dentro de seis semanas, mas que a DE demora mais tempo para melhorar e que os benefícios da terapia com testosterona na massa muscular só podem ser totalmente evidentes após mais de 12 meses.<sup>7</sup> A BSSM, portanto, recomenda que uma tentativa com testosterona deve durar pelo menos 6 meses, idealmente em combinação com um medicamento para disfunção erétil, como inibidores de PDE5.

Homens que estão considerando a terapia com testosterona devem ser informados sobre os riscos e benefícios e ter uma expectativa realista do tempo necessário para melhora dos sintomas. Homens jovens devem ser advertidos de que o tratamento pode prejudicar a fertilidade e o uso em longo prazo está associado à azoospermia. Os homens devem ser informados de que a deficiência de testosterona é um fator de risco cardiovascular independente<sup>25</sup> e que, embora as evidências publicadas sejam conflitantes sobre o risco de doença cardiovascular e terapia com testosterona, a média parece reassegurar que a TRT não está associada ao aumento do risco cardiovascular<sup>26</sup> e sugerir redução da mortalidade com a terapia em longo prazo.<sup>7,23,27</sup> Há muito existe a preocupação sobre o possível efeito da deficiência de testosterona no risco de câncer de próstata, mas não há evidências convincentes de que o risco



seja aumentado.<sup>7</sup> A BSSM recomenda “Avaliação cuidadosa do risco de câncer de próstata antes de iniciar a terapia com testosterona e o monitoramento regular para doença da próstata, uma vez que o paciente inicie a terapia permanece essencial. Aumentos precoces no PSA após o início da terapia com testosterona podem revelar um carcinoma de próstata oculto não detectado no período basal.<sup>7</sup>

Preparações diferentes de testosterona estão associadas a perfis de efeitos adversos relacionados à formulação. A injeção intramuscular pode estar associada à dor no local da injeção; a policitemia é mais frequente em homens mais velhos que recebem formulações injetáveis (em torno de 6%).<sup>28</sup> A aplicação transdérmica pode estar associada a reações no local da aplicação, absorção variável e transferência interpessoal.<sup>7,29</sup>

As contraindicações para a terapia com testosterona incluem câncer de próstata localmente avançado ou metastático, câncer de mama masculino, desejo de ter filhos, hematócrito >54%, insuficiência cardíaca crônica grave, histórico ou presença de tumores hepáticos e hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.<sup>7,30</sup> Homens com PSA elevado, apneia do sono grave e sintomas do trato urinário inferior devido

à hipertrofia prostática benigna devem receber encaminhamento médico antes de se considerar a terapia com testosterona.<sup>7</sup>

Os homens devem ser encorajados a manifestar quaisquer preocupações sobre segurança e eficácia e assumir um papel ativo na tomada de decisões sobre tratamento. A escolha da formulação é particularmente importante porque a frequência da dose, a tolerabilidade aguda e a aceitabilidade da via de administração são muito diferentes.

### Início do tratamento

A escolha da TRT no Reino Unido recai normalmente entre produtos tópicos e injetáveis (Tabela 4). A testosterona oral está disponível, mas é pouco utilizada devido ao receio de hepatotoxicidade e à necessidade de múltiplas doses diárias.<sup>7</sup>

As preparações transdérmicas são aplicadas uma vez por dia, preferencialmente no mesmo horário todas as manhãs. O gel deve ser aplicado (não esfregado) na parte superior dos braços e ombros, ou na parte interna das coxas ou no abdômen e depois a área deve ser coberta por roupas folgadas. A área não deve ser lavada e o contato físico deve ser evitado para impedir a transferência para outra pessoa.

O tratamento deve ser ajustado para atingir níveis séricos de testosterona dentro do intervalo alvo.<sup>31</sup> Os níveis devem ser medidos após 7–14 dias, embora níveis em estado de equilíbrio possam ser alcançados após o segundo dia de uso<sup>29</sup> e a dose ajustada de acordo com as instruções do fabricante para alcançar um nível dentro do intervalo recomendado.

As preparações transdérmicas são relativamente fáceis de usar e oferecem rápida obtenção dos níveis-alvo de testosterona, que são uniformes e mantidos durante o uso em longo prazo. A curta duração de sua ação significa que os efeitos adversos podem ser manejados efetivamente pela interrupção do tratamento. Os pacientes podem achar os aspectos práticos de utilizar um produto preferível em relação a outros e não devem ser desencorajados a experimentá-los. Por outro lado, alguns podem achar que os protocolos para aplicação diária são incômodos. As taxas de persistência relatadas com géis são decepcionantemente baixas, caindo para 52% após 3 meses<sup>32</sup> e tão baixas quanto 15-17% após 1 ano.<sup>33,34</sup> Cerca de metade dos homens que param o tratamento retomam a terapia e a maioria usa o mesmo medicamento e a mesma dose.<sup>34</sup>

Injeções de testosterona são soluções oleosas de ésteres simples ou múltiplos. Em comparação com os géis, oferecem um cronograma de doses de manutenção muito pouco frequentes, variando de 3 a 4 semanas (para injeções de ação mais curta) a 10 a 14 semanas (para injeções de ação mais longa). Esta vantagem considerável é um pouco neutralizada pela necessidade da injeção intramuscular, que requer uma consulta clínica ou cirúrgica e pode ser desconfortável. Além disso, não é possível descontinuar rapidamente a exposição à testosterona no caso de uma reação adversa (por exemplo, alteração do humor) a uma formulação de ação mais longa. Entretanto, injeções intramusculares de testosterona demonstraram aumentar as massas muscular e óssea mais efetivamente do que as preparações transdérmicas.<sup>28</sup>

As taxas de persistência têm se mostrado mais altas com o undecilato de testosterona de longa duração, em comparação com as taxas relatadas para as injeções de testosterona de ação em curto prazo.<sup>32,35</sup> Dados observacionais de um painel de 150 clínicas gerais no Reino Unido mostram que 58% dos

<p><b>Administração transdérmica</b></p>	<p>Gel a 1% ou 2%; administração uma vez por dia</p> <p>Dose titulada de acordo com a resposta</p> <p>As instruções de aplicação variam ligeiramente entre marcas</p> <p>Diferentes concentrações de testosterona significam doses ligeiramente diferentes. Apresentadas em bomba dispensadora, sachê ou tubo descartável</p>
<p><b>Injeção intramuscular</b></p>	<p>Enantato de testosterona:</p> <p>inicialmente 250 mg (1 ml) a cada 2-3 semanas; manutenção 250 mg a cada 3-6 semanas. Injeção deve ser administrada lentamente.</p> <p>Undecilato de testosterona:</p> <p>1 g (4ml) a cada 10–14 semanas. Injeção a ser administrada durante 2 minutos</p> <p>A segunda dose pode ser administrada após 6 semanas para níveis de testosterona em estado de equilíbrio. Dose de manutenção a cada 10–14 semanas</p> <p>Ésteres mistos (decanoato de testosterona, propionato, fenilpropionato, isocaproato):</p> <p>250 mg (1 ml) a cada 3 semanas</p>

Tabela 4. Preparações de TRT

pacientes que iniciaram o tratamento com undecilato de testosterona ainda estavam recebendo prescrição desse tratamento após 1 ano. Após 2–3 anos, 40–44% continuou e cerca de um terço continuou após 4–5 anos (Figura 2).<sup>35</sup> O tratamento em longo prazo (até 10 anos) com o éster undecilato demonstrou proporcionar melhora sustentada nos parâmetros físico e metabólico.<sup>36,37</sup>

## Conclusões

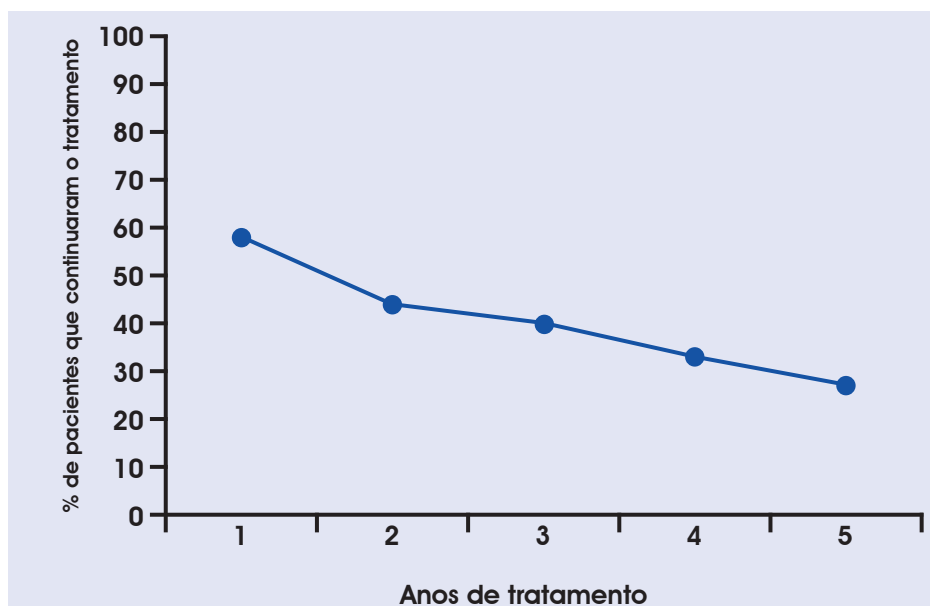
A deficiência de testosterona é uma condição médica bem estabelecida e relevante, que envolve efeitos somáticos, sexuais e psicológicos. Sintomas clínicos claramente definidos devem desencadear a avaliação apropriada desses efeitos, bem como dos fatores de risco subjacentes e investigações adicionais devem ser realizadas quando apropriado.

A fim de identificar a deficiência de testosterona, deve-se considerar perguntar rotineiramente aos pacientes se eles têm alguma preocupação sexual, particularmente aos de alto risco. Estes incluem homens com diabetes, fraturas por osteoporose/fragilidade, distúrbios cardiovasculares, disfunção erétil e depressão, bem como aqueles em terapia em longo prazo com opiáceos/glicocorticoides orais.

A terapia com testosterona é baseada em evidências, efetiva e bem tolerada e a normalização sustentada dos níveis séricos de testosterona, relacionada ao tratamento, tem demonstrado reduzir a mortalidade.

Muitos homens não são diagnosticados e os médicos especialistas precisam estar atentos aos sinais e sintomas de hipogonadismo, especialmente aqueles de natureza sexual. Eles precisam estar preparados para lidar com homens com problemas relacionados ao desejo sexual, à excitação e à ejaculação, e esta abordagem pode incluir terapia com testosterona, agentes para disfunção erétil e terapia psicossocial.

Até que um estudo definitivo, com poder suficiente e de longo prazo seja publicado, o tratamento da deficiência de testosterona com a terapia de reposição deve ser guiado pelas melhores evidências disponíveis.



Dados anuais de continuação por cinco anos, derivados dos dados longitudinais do paciente do IQVIA (Novembro de 2012 a novembro de 2017) para pacientes iniciados com undecilato de testosterona parenteral em novembro de 2012

Figura 2. Proporção de homens que receberam prescrição de undecilato de testosterona intramuscular que continuaram o tratamento, 2012–17 (n = 2299)<sup>35</sup>

## Referências

- McIntyre RS, et al. *Psychoneuroendocrinol* 2006;31:1029–35.
- Shores MM, et al. *Arch Intern Med* 2006;166:1660–5.
- Zitzmann M, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4335–43.
- Anderson SG, et al. *Prim Care Diabetes* 2012;6:143–8.
- Wang C, et al. *Diabetes Care* 2011;34: 1669–75.
- Khaw KT, et al. *Circulation* 2007;116: 2694–701.
- Hackett G, et al. *J Sex Med* 2017;14: 1504–23.
- Antonio L, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2647–57.
- Tajar A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1810–8.
- Grossman M, Matsumoto AM. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1067–75.
- Wu FC, et al. *N Engl J Med* 2010;363: 123–35.
- McBride JA, et al. *Ther Adv Urol* 2016; 8:47–60.
- Hackett G, et al. *Int J Clin Pract* 2017; 71:e12901.
- Kloner RA, et al. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:545–57.
- Emmelot-Vonk MH, et al. *JAMA* 2008; 299:39–52.
- Aversa A, et al. *Aging Male* 2012;15: 96–102.
- Jones TH, et al; TIMES2 Investigators. *Diabetes Care* 2011;34:828–37.
- NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NG28. December 2015.
- International Society for the Study of the Aging Male. Aging males' symptoms (AMS) rating scale. ([http://www.issam.ch/ams\\_.asp](http://www.issam.ch/ams_.asp); acessado em 10 de Agosto de 2018.)
- Ramachandran S, et al. *J Eng Sci Med Diagn Ther* 2018;1:034701.
- Snyder PJ, et al. *N Engl J Med* 2016; 374:611–24.
- Ng Tang Fui M, et al. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:420–6.
- Mohler ER, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:681–8.
- Ng Tang Fui M, et al. *BMC Medicine* 2016;14:153.
- Mulhall JP, et al. *J Urol* 2018;200:423–32.
- Corona G, et al. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1327–51.
- Wallis CJD, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:498–506.
- Borst S, Yarrow J. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;308:E1035–42.
- Besins Healthcare (UK) Ltd. Testogel summary of product characteristics ([www.medicines.org.uk/emc/product/6808/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/6808/smpc); acessado em 10 de Agosto de 2018).
- Bayer plc. Nebido summary of product characteristics ([www.medicines.org.uk/emc/product/3873/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/3873/smpc) TRADUZIR
- Hackett G, et al. *Int J Clin Pract* 2014; 68:203–15.
- Donatucci C, et al. *J Sex Med* 2014; 11:2092–9.
- Grabner M, et al. *J Sex Med* 2018;15: 148–58.
- Schoenfeld MJ, et al. *J Sex Med* 2013; 10:1401–9.
- Bayer plc. Nebido retention data on file 2018. Based on IQVIA longitudinal patient data, November 2017.
- Yassin AA, et al. *Andrologia* 2016;48: 793–9.
- Hackett G, et al. *BJUI* 2018 doi 10.1111/bju.14536 [Epub ahead of print].

**NEBIDO®:** UNDECILATO DE TESTOSTERONA 1000 MG. REG. MS-1.7056.0061. **INDICAÇÕES:** REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA EM HIPOGONADISMO MASCULINO PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO.

**CONTRAINDICAÇÕES:** CARCINOMAS ANDROGÊNIO-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 ANDROGÊNIOS PODEM APRESENTAR RISCO MAIS ELEVADO DE DESENVOLVIMENTO DE HIPERPLASIA PROSTÁTICA, 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 ANDROGÊNIOS 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. OXIFEMBUTAZONA. ANTICOAGULANTES ORAIS. HIPOGLICEMIANTES. **EVENTOS ADVERSOS:** POLICITEMIA, AUMENTO DE PESO CORPÓREO, FOGACHO, ACNE, AUMENTO DO PSA, EXAME ANORMAL DA PRÓSTATA, HIPERPLASIA PROSTÁTICA 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 2016-07-22-105) PARA INFORMAÇÕES COMPLETAS, VIDE BULA DO PRODUTO (VE0215-CCDS07).**

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

A Bayer iniciou e esteve envolvida no desenvolvimento e recomendação do autor deste artigo complementar e financiou sua publicação. Este artigo foi revisado por especialistas e os autores e editor retiveram o controle editorial final do conteúdo. A Bayer forneceu dados de prescrição relevantes e revisou o manuscrito para garantir precisão factual e conformidade com o código de prática da ABPI. As opiniões expressas no artigo complementar não são necessariamente as da empresa patrocinadora ou do editor. Impresso e publicado por John Wiley & Sons, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ