

10 Pontos-chave undecilato de testosterona

Dr. Eduardo Bertero¹, Dr. Rafael Favero Ambar²

INTRODUÇÃO

A terapia de reposição de testosterona tem benefício comprovado em curto e longo prazos para pacientes com baixos níveis de testosterona e sintomatologia compatível¹.

A prescrição de testosterona nos EUA triplicou entre 2001 e 2011¹, mostrando a importância da educação continuada dos urologistas sobre os aspectos mais significativos da terapia de reposição de testosterona¹.

1. Epidemiologia e diagnóstico de hipogonadismo

A deficiência de testosterona, geralmente, engloba baixos níveis de testosterona (hipogonadismo bioquímico) associados a uma síndrome clínica que pode contemplar diferentes padrões de sinais e sintomas. O diagnóstico laboratorial é definido por níveis séricos de testosterona abaixo do valor de referência, que podem variar entre 200 e 400 ng/dL². Além dos baixos níveis de testosterona, a síndrome clínica é caracterizada por sintomas como diminuição de libido, fadiga, disfunção erétil, ganho de peso, perda de massa magra, humor depressivo e prejuízo da concentração^{3,4}.

A prevalência de deficiência de testosterona pode variar entre 10% e 40%¹ e, sabidamente, aumenta com a idade, apresentando crescimento significativo a partir de 45 a 50 anos⁵.

¹ Fellow da Universidade de Boston, EUA.

Mestre em Ciências pela Universidade de São Paulo.

Responsável pelo Setor de Andrologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

² Urologista pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Instituto de Assistência Médica ao Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE/IAMSPE).

Fellow em Medicina Sexual e Reprodutiva FMABC.

Visiting Fellow in Andrology - Cleveland Clinic.

Recebido: 16 de junho de 2021

Aceito: 30 de novembro de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: Bertero E, Favero Ambar R. 10 Pontos-chave undecilato de testosterona. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S42-S47.

2. Indicações de terapia de reposição de testosterona (TRT)

Em vista da divergência de valores de referência entre os *guidelines* das principais sociedades médicas internacionais, a maioria dos autores defende que a indicação de TRT deve ser individualizada. Na Europa, 70% dos médicos afirmam que o quadro clínico deve ser mais valorizado do que o simples diagnóstico laboratorial, e essa tendência é observada ao analisar os padrões de prescrição de TRT no mundo⁶.

3. Trt e síndrome metabólica (SM)

Diversos estudos observacionais publicados desde o final do século passado já demonstraram associação inversa entre níveis de testosterona e de colesterol total, triglicérides, LDL, índice de massa corpórea (IMC), pressão sistólica e glicemia de jejum⁷⁻¹⁰. Corroborando esses achados, há evidências de que a perda ponderal em obesos pode levar ao aumento dos níveis de testosterona, tanto por diminuição da aromatização quanto por regulação da produção e pelas liberações de GnRH e gonadotrofinas¹¹. Diversos pesquisadores estudaram os efeitos da TRT em populações com SM, demonstrando que o uso de testosterona injetável de longa duração está associado à perda ponderal, à diminuição de IMC, à circunferência abdominal e ao índice HOMA¹²⁻¹⁴.

4. Tipos de (TRT)

A terapia de reposição de testosterona pode ser feita a partir de diferentes formulações. A prescrição deve ser individualizada, levando em consideração as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de cada composto. Em linhas gerais, as modalidades de TRT são classificadas em ésteres de curta ação, que são usados por via intramuscular em períodos que variam de 3 dias a 2 semanas. Essa opção tem a vantagem do baixo custo, porém os níveis séricos

de testosterona são oscilantes, levando a um maior índice de efeitos colaterais. Outra forma de TRT são os ésteres de longa ação (undecilato), também aplicados por via intramuscular, porém em períodos de 10-14 semanas. As formulações de longa ação proporcionam biodisponibilidade adequada, com níveis estáveis de testosterona, configurando opção segura e eficaz. Finalmente, existem também no Brasil as formulações transdérmicas de gel de testosterona, sendo indicado o uso diário^{15,16}.

5. Por que usar atesto®?

Uma vez que a deficiência de testosterona seja diagnosticada, o tratamento deve ser discutido com o paciente com o objetivo de escolher a estratégia terapêutica mais adequada, avaliando também o desejo ou não de ainda ter filhos. Nesse cenário, o Atesto® (undecilato de testosterona), utilizado na posologia de uma injeção de 1.000 mg, seguida de nova aplicação na mesma dosagem após 6 semanas (dose de impregnação) e, então, a cada 10-14 semanas, pode ser considerado uma opção eficaz e segura. Ele restaura os níveis fisiológicos de testosterona de maneira rápida e duradoura, com resolução dos sintomas associados e adequado perfil de segurança¹⁴.

6. Uso relevante para pacientes com diabetes tipo 2

A testosterona apresenta diversas funções na homeostase masculina, sendo fundamental na manutenção da saúde geral e podendo participar na prevenção de doenças crônicas¹⁷. Um estudo prospectivo, controlado, publicado em 2020, estudou mais de 350 homens com diabetes tipo 2 e deficiência de testosterona durante 11 anos, comparando grupos com e sem uso de TRT. O estudo mostrou que a TRT proporcionou melhorias significativas da glicemia de jejum, da hemoglobina glicada (HbA1c) e da insulina de jejum, configurando melhor contro-

le do diabetes mellitus tipo 2¹⁸. Outro estudo recente¹⁹ apontou que, em pacientes entre 50 e 74 anos, obesos, com intolerância à glicose ou diabetes do tipo 2 recém-diagnosticado, a TRT, durante 2 anos e associada às mudanças de estilo de vida, foi capaz de reverter ou prevenir o diabetes do tipo 2¹⁹.

7. Avanços mostram melhora da função renal

A associação entre baixos níveis de testosterona e função renal reduzida em homens com mais de 60 anos já foi descrita previamente^{20,21}.

Um estudo prospectivo, publicado em 2020, avaliou os benefícios da TRT com formulação injetável de longa duração para pacientes com hipogonadismo (testosterona < 350 ng/dL) e identificou que, após 8 anos de tratamento, o grupo que recebeu TRT apresentou diminuição da creatinina sérica e aumento da taxa de filtração glomerular²².

8. Controvérsias sobre a TRT – próstata

- a. **Hiperplasia prostática benigna (HPB):** primeiramente, devemos salientar que os níveis de androgênios circulantes não apresentam, necessariamente, relação direta com os índices intraprostáticos^{23,24}. Além disso, apesar de diversos autores afirmarem que a TRT pode causar aumento do volume prostático²⁵, outros trabalhos indicam que não há piora do IPSS (*International Prostate Symptom Score*)^{26,27}, sendo que alguns apontam, inclusive, para possíveis melhoras do fluxo urinário máximo e da capacidade vesical^{23,28}. A despeito da grande controvérsia na literatura médica, as evidências mais recentes apontam que a TRT não está associada a efeitos adversos em quadros de HPB e de sintomas do trato urinário inferior (LUTS)²⁹.

- b. **Câncer de próstata (CaP):** a relação entre câncer de próstata e testosterona ainda é alvo de debate na literatura médica. Essa discussão está embasada em conceitos como a necessidade de níveis adequados de testosterona para que possa haver um desenvolvimento normal da próstata; o crescimento inicial de tumores prostáticos depende de androgênios; a castração antes da puberdade induz menos riscos de câncer de próstata^{30,31}. Apesar desse racional, existem evidências suficientes na literatura mostrando o oposto. Uma metanálise avaliando os resultados da TRT em longo prazo não conseguiu identificar diferença significativa na incidência de CaP entre grupos com e sem TRT³².

9. Controvérsias sobre a TRT – risco CV e sono

- a. **Risco cardiovascular (RCV):** a relação entre a deficiência de testosterona e a mortalidade cardiovascular foi amplamente estudada nas últimas décadas. Shores *et al.* estudaram mais de mil homens com hipogonadismo e mostraram redução da mortalidade em, aproximadamente, metade dos casos, no grupo submetido à TRT³³. Outro estudo com mais de 6 mil homens evidenciou diminuição dos riscos de infarto em indivíduos tratados com TRT³⁴. Apesar do grande número de artigos avaliando a segurança da TRT do ponto de vista cardiovascular, as evidências, tanto a favor quanto contra, têm vieses metodológicos e não são capazes de fornecer uma conclusão definitiva³⁵. Além disso, temos diferentes tipos de ésteres de testosterona que podem ser utilizados, o que também pode influenciar tais impactos. Dessa maneira, a avaliação individualizada do RCV e a decisão compartilhada são altamente recomendadas.

b. **Apneia do sono:** a produção de testosterona é regulada pela secreção pulsátil de LH e FSH³⁶. Há indícios de que a apneia do sono pode interferir no eixo hipotálamo-hipófise-testículos, estando associada a baixos níveis de testosterona³⁶. Da mesma maneira, o tratamento da apneia do sono pode melhorar o hipogonadismo e a função sexual³⁷. Esta relação de causa e efeito pode ser também interpretada de maneira reversa, já que homens com baixos níveis de testosterona apresentam sono pouco reparador e maior frequência de despertares noturnos³⁸. Apesar de controversa, a maior parte dos estudos evidencia que o uso de testosterona exógena pode piorar os sintomas da apneia do sono e, até mesmo, agravar a mesma^{39,40}, devendo ser cuidadosamente avaliado em casos de pacientes com apneia severa e sem tratamento⁴¹.

10. Monitorização do paciente em uso de atesto®

A monitorização de pacientes em uso de Atesto® deve seguir as diretrizes nacionais e internacionais para indivíduos que utilizam formulações injetáveis de longa ação, devendo ser realizadas consultas após 3, 6 e 12 meses a partir do início do tratamento¹⁵. Nessas ocasiões, devem ser avaliados sistematicamente o hematócrito, o nível sérico de testosterona e o PSA. Outros parâmetros, como densidade mineral óssea, toque retal e função cardiovascular, devem ser avaliados caso a caso. Depois do primeiro ano de tratamento, a monitorização pode ser feita anualmente, a depender da avaliação médica de cada paciente⁴.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morgentaler A, Traish A, Hackett G, Jones TH, Ramasamy R. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Updated Recommendations From the Lisbon 2018 International Consultation for Sexual Medicine. *Sex Med Rev*. 2019 Oct;7(4):636-49.
2. Anaissie J, DeLay KJ, Wang W, Hatzichristodoulou G, Hellstrom WJ. Testosterone deficiency in adults and corresponding treatment patterns across the globe. *Transl Androl Urol*. 2017;6(2):183-91.
3. Wang C, Jackson G, Jones TH, Matsumoto AM, Nehra A, Perelman MA, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1669-75.
4. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2536-59.
5. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(7):762-9.
6. Gooren LJ, Behre HM, Saad F, Frank A, Schwerdt S. Diagnosing and treating testosterone deficiency in different parts of the world. Results from global market research. *Aging Male*. 2007;10(4):173-81.
7. Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(4):485-91.
8. Hergenç G, Schulte H, Assmann G, von Eckardstein A. Associations of obesity markers, insulin, and sex hormones with HDL-cholesterol levels in Turkish and German individuals. *Atherosclerosis*. 1999;145(1):147-56.
9. Tchernof A, Labrie F, Bélanger A, Després JP. Obesity and metabolic complications: contribution of dehydroepiandrosterone and other steroid hormones. *J Endocrinol*. 1996;150 Suppl:S155-64.
10. Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):682-5.
11. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2839-53.
12. 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(1):102-5.
13. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(5):602-12.
14. Saad F, Doros G, Haider KS, Haider A. Differential effects of 11 years of long-term injectable testosterone undecanoate therapy on anthropometric and metabolic parameters in hypogonadal men with normal weight, overweight and obesity in comparison with untreated controls: real-world data from a controlled registry study. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(6):1264-78.
 15. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on sexual and reproductive health. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2020.
 16. Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet*. 2014;383(9924):1250-63.
 17. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2005;26(6):833-76.
 18. Haider KS, Haider A, Saad F, Doros G, Hanefeld M, Dhindsa S, et al. Remission of type 2 diabetes following long-term treatment with injectable testosterone undecanoate in patients with hypogonadism and type 2 diabetes: 11-year data from a real-world registry study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(11):2055-68.
 19. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, Grossmann M, Yeap BB, Handelsman DJ, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):32-45.
 20. Kurita N, Horie S, Yamazaki S, Otani K, Sekiguchi M, Onishi Y, et al. Low Testosterone Levels and Reduced Kidney Function in Japanese Adult Men: The Locomotive Syndrome and Health Outcome in Aizu Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(4):371.e1-6.
 21. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2006;69(2):375-82.
 22. Yassin A, Almeahadi Y, Alwani M, Mahdi M, Jaber A. Long-term Testosterone Therapy Improves Renal Function in Men with Hypogonadism: A Real-life Prospective Controlled Registry. *J Clin Nephrol Res*. 2020;7(1):1095.
 23. Page ST, Lin DW, Mostaghel EA, Hess DL, True LD, Amory JK, et al. Persistent intraprostatic androgen concentrations after medical castration in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3850-6.
 24. 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(19):2351-61.
 25. Minnemann T, Schubert M, Hübler D, Gouni-Berthold I, Freude S, Schumann C, et al. A four-year efficacy and safety study of the long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Aging Male*. 2007;10(3):155-8.
 26. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(1):39-52.
 27. Kenny AM, Kleppinger A, Annis K, Rathier M, Browner B, Judge JO, et al. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(6):1134-43.
 28. Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H, Iijima M, Fukushima M, Maeda Y, et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study. *Aging Male*. 2011;14(1):53-8.
 29. Miranda EP, Torres LO. Late-onset hypogonadism: Prostate safety. *Andrology*. 2020;8(6):1606-13.
 30. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 2):948-51; discussion 52.
 31. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol*. 2009;55(2):310-20.
 32. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(11):1451-7.
 33. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsu-moto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2050-8.
 34. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, Ottenbacher KJ, Raji MA, Du F, et al. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Ann Pharmacother*. 2014;48(9):1138-44.
 35. Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(9):555-74.
 36. Wittert G. The relationship between sleep disorders and testosterone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(3):239-43.
 37. Li Z, Tang T, Wu W, Gu L, Du J, Zhao T, et al. Efficacy of nasal continuous positive airway pressure on patients with OSA with erectile dysfunction and low sex hormone levels. *Respir Med*. 2016;119:130-4.
 38. Barrett-Connor E, Dam TT, Stone K, Harrison SL, Redline S, Orwoll E, et al. The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and

- sleep-disordered breathing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2602-9.
39. Cistulli PA, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(2 Pt 1):530-2.
 40. Killick R, Wang D, Hoyos CM, Yee BJ, Grunstein RR, Liu PY. The effects of testosterone on ventilatory responses in men with obstructive sleep apnea: a randomised, placebo-controlled trial. *J Sleep Res.* 2013;22(3):331-6.
 41. Kim SD, Cho KS. Obstructive Sleep Apnea and Testosterone Deficiency. *World J Mens Health.* 2019;37(1):12-8.
 42. Jones SD, Dukovac T, Sangkum P, Yafi FA, Hellstrom WJ. Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. *Sex Med Rev.* 2015;3(2):101-12.
 43. Ohlander SJ, Varghese B, Pastuszak AW. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. *Sex Med Rev.* 2018 Jan;6(1):77-85.
 44. Ayele HT, Brunetti VC, Renoux C, Tagalakis V, Filion KB. Testosterone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res.* 2021 Mar;199:123-31.