



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Izi Vieira Nunes Cunha

**UMA REVISÃO DOS PRINCIPAIS SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE
TESTOSTERONA UTILIZADOS EM TERAPIAS DE REPOSIÇÃO HORMONAL**

Florianópolis

2020

Izi Vieira Nunes Cunha

**UMA REVISÃO DOS PRINCIPAIS SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE
TESTOSTERONA UTILIZADOS EM TERAPIAS DE REPOSIÇÃO HORMONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado
como requisito para a obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.
Orientador: Prof. Dr. Thiago Caon

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Cunha, Izi

UMA REVISÃO DOS PRINCIPAIS SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE
TESTOSTERONA UTILIZADOS EM TERAPIAS DE REPOSIÇÃO HORMONAL
/ Izi Cunha ; orientador, Thiago Caon, 2020.

77 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Sistemas Transdérmicos. 3.
Testosterona. I. Caon, Thiago . II. Universidade Federal
de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Este trabalho é dedicado aos meus queridos pais, que me deram a vida e todo amor do mundo;

Ao meu namorado, Israel, que alegrou os dias mais difíceis e sempre me incentivou;
Aos meus irmãos, Plínio Marcus e Kim de Tarso, e amigos, com quem compartilhei boas risadas, tornando o caminho mais suave;

Aos professores do curso de Farmácia da UFSC que iluminaram minha trajetória durante a graduação, em especial ao professor Thiago Caon, meu orientador, cuja dedicação e paciência para ensinar foram fundamentais para meu desenvolvimento profissional.

RESUMO

A testosterona (TST) é o principal hormônio androgênico no sexo masculino. O papel dos andrógenos no metabolismo masculino é vasto, incluindo o desenvolvimento da genitália externa e características sexuais secundárias em homens pré-pubescentes, manutenção de características sexuais secundárias, iniciação/manutenção da espermatogênese e manutenção da função sexual em homens pós-pubescentes. Além disso, a TST aumenta a produção de glóbulos vermelhos, a densidade óssea, a massa corporal e promove o bem-estar geral. O hipogonadismo é um distúrbio endócrino caracterizado por baixa concentração de TST no soro (<300ng/dL ou <10,4 nmol/L) e os sintomas variam de acordo com a idade do paciente. O objetivo da terapia de reposição hormonal com TST é restabelecer a concentração sérica fisiológica da TST e melhorar os sintomas em homens hipogonadais. As formulações transdérmicas têm sido amplamente utilizadas para este propósito já que evitam o metabolismo de primeira passagem (TST é quase que totalmente degradada após a administração oral), são não invasivas e indolores, o que contribui para maior adesão dos pacientes ao tratamento. Adesivos e géis transdérmicos têm sido os sistemas mais estudados até o momento. Ainda que eficazes, os adesivos transdérmicos podem causar irritação na pele, o que tem sido atribuído aos promotores de permeação incluídos na formulação. Para os adesivos aplicados na região gonadal, há casos em que o tamanho do dispositivo é maior que a região de aplicação e há relatos de baixa adesão dos pacientes ao tratamento. A fim de contornar estes problemas, géis transdérmicos têm sido propostos, pois apresentam uma eficácia equivalente e menor irritação que os adesivos, podem ser aplicados em diferentes regiões da pele, com a vantagem da flexibilização da dose de acordo com as necessidades de cada paciente. Embora tenha havido um aumento no uso de preparações de TST nas últimas décadas, preocupações sobre a segurança cardiovascular da TST foram levantadas. Aumento da hemoglobina e hematócrito e uma pequena diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL) tem sido os principais efeitos adversos relatados.

Palavras-chaves: testosterona; sistemas transdérmicos; géis transdérmicos; efeitos adversos.

ABSTRACT

Testosterone (TST) is the main androgenic hormone in males. The androgens play different functions in male metabolism, including the development of external genitalia and secondary sexual characteristics in prepubescent men, maintenance of secondary sexual characteristics, initiation/maintenance of spermatogenesis and maintenance of sexual function in postpubescent men. In addition, TST increases the production of red blood cells, bone density, body mass and provides general well-being. Hypogonadism is an endocrine disorder characterized by low serum TST concentration ($<300\text{ng/dL}$ or $<10.4\text{ nmol/L}$) and symptoms vary according to the patient's age. The primary objective of hormone replacement therapy with TST is to restore the physiological serum concentration of TST and to improve symptoms in hypogonadal men. Transdermal formulations have been widely used for this purpose since they prevent first-pass metabolism (TST is almost completely degraded after oral administration), are non-invasive and painless, which increases patient compliance. Transdermal patches and gels have been the most studied formulations to date. Although effective in hypogonadism, transdermal patches can cause skin irritation, which has been attributed to the chemical permeation enhancers included in the formulation. For transdermal patches applied to the gonadal region, situations where the size of the device/patch is larger than the region of application may be found and reports of low patient compliance to treatment are common. Once the transdermal gels provide a similar efficacy and are less irritant than transdermal patches, these systems have been proposed to overcome these problems. Moreover, gels can be applied to different regions of the skin and the dose may be adjusted according to the patient's needs. Although an increase in the use of TST preparations has been observed in recent decades, concerns about its cardiovascular safety have been raised. Increased hemoglobin and hematocrit and a small decrease in high density lipoproteins (HDL) have been the main adverse effects reported.

Keywords: testosterone; transdermal delivery systems; transdermal gel; adverse effects.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	JUSTIFICATIVA.....	13
3	OBJETIVOS.....	15
3.1	OBJETIVO GERAL	15
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4	METODOLOGIA.....	16
5	REVISÃO DA LITURATURA	17
5.1	ASPECTOS BIOQUÍMICOS E FISIOLÓGICOS.....	17
5.2	HIPOGONADISMO MASCULINO	19
5.2.1	Hipogonadismo primário	20
5.2.2	Hipogonadismo secundário	20
5.2.3	Hipogonadismo de início tardio.....	20
5.2.4	Hipogonadismo devido à insensibilidade de receptores androgênicos.....	20
5.3	ANDROPAUSA	22
5.4	TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL	23
5.4.1	Contraindicações	24
5.4.2	Benefícios	24
5.5	MODALIDES TERAPÊUTICAS.....	27
5.5.1	Implantes Subdérmicos	27
5.5.2	Injeções Intramusculares	27
5.5.3	Formulações Oraís.....	29
5.6	ESTRUTURA DA PELE & ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA.....	30
5.6.1	Administração Transdérmica de Testosterona	32
5.6.2	Sistemas Transdérmicos de Testosterona.....	34
5.6.3	Vantagens da Administração Transdérmica	45
5.6.4	Desvantagens da Adminsitração Transdérmica	46
5.8	OUTROS SISTEMAS DIFERENCIADOS DE ADMINISTRAÇÃO.....	50
5.8.1	Administração Transbucal	50
5.8.2	Administração Intranasal	51
5.8.3	Administração Pulmonar.....	51
5.9	RISCOS ASSOCIADOS À TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL COM TESTOSTERONA.....	52
5.9.1	Câncer de Próstata	52

5.9.2 Eventos Cardiovasculares	53
5.10 ABUSO DE FORMULAÇÕES CONTENDO TESTOSTERONA.....	56
6 CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS.....	62

1 INTRODUÇÃO

A testosterona (TST) é o principal hormônio esteróide androgênico produzido pelas células de Leydig dos testículos. Sua produção pode ocorrer também, em menor grau, nos ovários femininos e na glândula suprarrenal de ambos os sexos (LEICHTNAM *et al.*, 2006; RANG *et al.*, 2016).

Após a síntese da TST pelas células de Leydig, este hormônio pode se ligar à proteína ligadora de andrógeno (ABP) nos túbulos seminíferos, ou alcançar a circulação periférica mediante interação com a globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG) (NIESCHLAG & BEHRE, 1998).

Os níveis intratesticulares de TST são cerca de 100 vezes maiores do que os níveis circulantes deste hormônio, com função vital na espermatogênese (KOEPPEN & STANTON, 2008). Embora os níveis séricos de testosterona sejam relativamente baixos, variando entre 300 e 1000 ng/dL (BEERS & BERKOW, 2003), são suficientes para o desenrolar de importantes funções fisiológicas.

A TST é responsável por promover as características sexuais secundárias associadas à masculinidade (crescimento de pelos faciais e corporais, engrossamento da voz, entre outros), podendo atuar por ação direta em diferentes tipos celulares, promovendo o crescimento e rigidez óssea, aumento da produção de eritrócitos, regulando o metabolismo de lipoproteínas, além de atuar como anabolizante proteico nos músculos (STEIDLE *et al.*, 2003; RHODEN & MORGENTALER, 2004; KOEPPEN & STANTON, 2008; DOHLE *et al.*, 2012; CORONA *et al.*, 2017).

Uma vez que a TST alcança a circulação sistêmica e os tecidos periféricos, pode ser convertida em seus metabólitos ativos 17β -estradiol e 5α -dihidrotestosterona (DHT). O DHT é fundamental para a masculinização da genitália externa *in utero* e para muitas das mudanças associadas à puberdade, incluindo crescimento e atividade da próstata, crescimento do pênis, escurecimento e preguiamento do escroto, crescimento de pelos pubianos, axilares, faciais e corporais bem como aumento de massa muscular (KOEPPEN & STANTON, 2008).

A ausência ou baixa produção de TST leva à síndrome clínica conhecida como hipogonadismo, que pode ter diversas causas e depende do tecido afetado (DOHLE *et al.*, 2012).

Dentre as causas mais comuns de hipogonadismo, destaca-se o processo natural de envelhecimento, tendo em vista que essa deficiência tende a aumentar com a idade (DOHLE *et al.*, 2012).

Os sintomas decorrentes dos baixos níveis de TST circulante vão depender muitas vezes da idade do paciente, visto que, a TST e seu metabólito ativo DHT têm papel fundamental no início do processo de puberdade. De modo geral, baixos níveis de androgênios circulantes podem causar distúrbios no desenvolvimento sexual masculino e, com o avançar da idade, podem levar a redução da fertilidade, disfunção sexual, declínio da força muscular, menor mineralização óssea, distúrbio do metabolismo lipídico e disfunção cognitiva (NIGRO & CHRIST-CRAIN, 2012).

Em função disto, tanto a TST quanto seus derivados sintéticos (apresentam propriedades farmacocinéticas melhoradas) têm sido utilizados no tratamento do hipogonadismo masculino e suas complicações (NIESCHLAG & BEHRE, 1998; FILHO *et al.*, 2014).

A terapia de reposição hormonal com TST associada à mudança no estilo de vida, como dieta balanceada, exercício físico e qualidade de sono podem restabelecer os níveis fisiológicos de TST e melhorar muitos dos efeitos do hipogonadismo (BUVAT *et al.*, 2010).

A TST foi isolada e sintetizada na década de 1930, porém, apenas em 1940 foram aprovados os implantes subdérmicos, considerados a primeira modalidade de tratamento com TST. Apesar de a TST ser facilmente absorvida pelo intestino, quando da sua administração oral, sofre extensivo metabolismo hepático de primeira passagem, tornando-se inativa. Por conta disto, sistemas visando sua administração transdérmica têm sido priorizados (EDELSTEIN *et al.*, 2007; CORONA *et al.*, 2018).

Desde a aprovação dos implantes subdérmicos, diversas modalidades terapêuticas foram desenvolvidas a fim de contornar o metabolismo de primeira passagem e tornar a terapia mais conveniente (LEICHTNAM *et al.*, 2006).

Modificações estruturais, levando a obtenção de derivados ésteres, foram também realizadas a fim de permitir sua administração intramuscular. Embora seja uma terapia dolorosa, representa a modalidade terapêutica mais utilizada para tratar o hipogonadismo masculino. Algumas das justificativas para sua ampla utilização incluem o baixo custo do tratamento e a reduzida frequência de administração (NIESCHLAG *et al.*, 2004).

Além das modificações moleculares que deram origem aos derivados ésteres, foram realizadas inserções de cadeias alquílicas em sua estrutura. Esses derivados alquilados permitiram que a TST fosse administrada por via oral, pois impediam ou retardavam o metabolismo de primeira passagem hepático. Entretanto, esses derivados mostraram ser hepatotóxicos (LORIMIER *et al.*, 1965; CORONA *et al.*, 2018).

Como forma de superar a terapia dolorosa dos implantes e injeções intramusculares, e a hepatotoxicidade causada pela administração oral destes derivados, foram desenvolvidas formas farmacêuticas de administração transdérmica (ČEPONIS *et al.*, 2017).

A administração transdérmica de um medicamento é caracterizada pela aplicação de formas farmacêuticas diretamente à pele intacta de modo que o fármaco seja absorvido e alcance a circulação sistêmica (AULTON & TAYLOR, 2016).

A pele é uma complexa estrutura multicamadas que, em termos anatômicos, pode ser dividida em epiderme, derme e hipoderme. Dentre as funções da pele, a principal delas é atuar como barreira entre o corpo e o ambiente externo (SILVA *et al.*, 2010).

Os vasos sanguíneos encontram-se exclusivamente na derme, portanto, medicamentos considerados transdérmicos necessariamente devem garantir que o princípio ativo penetre o estrato córneo, permeie a epiderme viável e, finalmente, atinja a derme. Os fármacos candidatos à administração transdérmica são aqueles que apresentam baixo peso molecular (<500 Da), baixo ponto de fusão (<200 °C), lipofilicidade moderada (log P 1-4), tempo de meia-vida intermediário e baixas doses diárias (AULTON & TAYLOR, 2016).

Moore *et al.* (1938) demonstraram que a TST, o propionato de TST e o estradiol, quando aplicados à pele de animais, desencadeavam diversas respostas hormonais, sustentando a possibilidade de administração destes hormônios através da via cutânea. A partir deste momento, a pele passou a ser um alvo de interesse para a administração de TST. Sua alta vascularização e o fato de a administração ser indolor ao paciente representam as principais vantagens (SILVA *et al.*, 2010).

Atualmente, encontram-se disponíveis no mercado diferentes sistemas transdérmicos, que diferem quanto à composição de suas formulações, utilizando

diferentes excipientes a fim de melhorar sua performance e biodisponibilidade (ČEPONIS *et al.*, 2017).

Além da utilização terapêutica, a TST e seus derivados têm sido utilizados de forma clandestina por atletas, fisiculturistas e indivíduos que estão em busca de um corpo ideal. A administração da TST por esse grupo de indivíduos tem como finalidade aumentar a força física e massa muscular; entretanto, os efeitos relacionados à este uso permanecem questionáveis, visto que este hormônio usado de forma indevida pode causar diversos efeitos adversos graves, como infertilidade masculina, tumores hepáticos e renais, hipertensão, aumento do risco cardiovascular e eventos tromboembólicos (BAGATELL & BREMNER, 1996; HANDELSMAN, 2016; JUCÁ & BASARIA, 2019). Ainda, nos adolescentes ocorre a maturação esquelética prematura, com parada irreversível do crescimento (RANG *et al.*, 2016).

2 JUSTIFICATIVA

O hipogonadismo masculino é uma síndrome que afeta homens de todas as faixas etárias, embora seja mais comum no decorrer do processo de senescência. Estima-se que há um declínio na produção de hormônios androgênicos em 20% dos homens na faixa etária dos 60 anos, 30% dos homens na faixa dos 70 anos e 50% dos homens na faixa dos 80 anos (HARMAN *et al.*, 2001). Além dos distúrbios no desenvolvimento e manutenção das funções sexuais, ocorre um declínio da força muscular, menor mineralização óssea, distúrbios no metabolismo lipídico e disfunção cognitiva (NIGRO & CHRIST-CRAIN, 2012). Estas condições podem ser ainda mais graves nos idosos, visto que as quedas e fraturas ósseas representam uma das principais causas de morbimortalidade nessa população (WHO, 2007).

Estudos mostram um aumento das taxas de prescrições de produtos à base de TST na última década (BAILLARGEON *et al.*, 2013; GAN *et al.*, 2013; LAYTON *et al.*, 2014), o que pode ter relação com uma conscientização por parte dos médicos e pacientes da relevância desta terapia. Por outro lado, a *Food and Drug Administration* (FDA) divulgou, em 2007, que apenas 5% dos homens hipogonadais estavam sendo tratados (MORGENTALER *et al.*, 2015).

Por muito tempo, preparações à base de TST foram associadas a cânceres de próstata e eventos cardiovasculares, o que explicava a não adesão à terapia por muitos pacientes. Além disso, as modalidades terapêuticas empregadas para o tratamento do hipogonadismo masculino eram dolorosas, inconvenientes ou causavam sérios efeitos adversos (CORONA *et al.*, 2018).

Conhecer os principais riscos e benefícios relacionados ao tratamento de reposição hormonal com TST proporciona maior segurança aos prescritores na tomada de decisão, bem como para os pacientes que possuem insegurança a respeito do tratamento (CORONA *et al.*, 2017).

As formulações transdérmicas representam uma alternativa indolor e, no geral, são bem toleradas pelos pacientes (SILVA *et al.*, 2010), portanto, é imprescindível conhecer os diferentes sistemas transdérmicos empregados no tratamento do hipogonadismo masculino de modo que se selecione a opção compatível com o efeito esperado (WYNIA & KAMINETSKY, 2015).

Quanto ao uso inadequado de formulações contendo TST por atletas, fisiculturistas e indivíduos que buscam melhorar a aparência, a obtenção de usuários dispostos a participar dos estudos é difícil e os esquemas utilizados são complexos e variados (HANDELSMAN, 2016). Os indivíduos adeptos à essa prática muitas vezes não possuem acesso à informação no que diz respeito aos riscos e efeitos adversos graves ocasionados pela utilização destas formulações (JUCÁ & BASARIA, 2019). Neste sentido, é importante tornar essas informações acessíveis à população mais exposta.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar os principais sistemas transdérmicos de TST utilizados na terapia de reposição hormonal, suas vantagens e desvantagens, bem como principais indicações e contraindicações.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conhecer o comportamento fisiológico da TST no organismo;
- Entender o quadro clínico associado à ausência ou diminuição dos níveis séricos de TST;
- Identificar situações em que se faz necessária a reposição hormonal;
- Apresentar as diferentes modalidades terapêuticas disponíveis para a reposição hormonal a base de TST;
- Conhecer os benefícios da reposição hormonal com TST em homens hipogonadais;
- Apresentar as vantagens e desvantagens da administração transdérmica de TST frente à administração oral e intramuscular;
- Apresentar os principais riscos envolvidos na reposição hormonal masculina com TST;
- Reportar o abuso de formulações contendo TST como anabolizantes;

4 METODOLOGIA

O estudo proposto trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que possui caráter amplo e se propõe a descrever os principais sistemas transdérmicos utilizados no tratamento do hipogonadismo masculino.

A revisão da literatura é a base para a identificação do atual conhecimento científico. Parte-se dela para identificar lacunas a serem exploradas em determinados assuntos (FERENHOF & FERNANDES, 2016).

As revisões narrativas constituem, basicamente, da análise da literatura publicada em livros e artigos de revista, com a interpretação e análise crítica do autor. Esse tipo de revisão é apropriado para descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual (ROTHER, 2007).

Segundo Gil (2002), pode-se definir pesquisa como o procedimento racional e sistemático que tem como objetivo proporcionar respostas aos problemas que são propostos. As perguntas que motivaram este trabalho foram: Quais as principais vantagens e desvantagens da utilização de formulações transdérmicas contendo TST? Quais os riscos resultantes da utilização destas formulações?

Para tal revisão, foram utilizados bancos de dados como Scopus, SciELO e PUBMED, utilizando as palavras-chaves *testosterone*, *transdermal delivery* e *skin permeation*, *testosterone abuse*, *testosterone risks*.

Os critérios de seleção para os artigos foram: data de publicação, população utilizada para os estudos (exclusão de artigos em que a população estudada eram mulheres) e fator de impacto do periódico.

5 REVISÃO DA LITURATURA

5.1 ASPECTOS BIOQUÍMICOS E FISIOLÓGICOS

A testosterona é o principal hormônio esteróide androgênico produzido pelas células de Leydig dos testículos. Sua produção pode ocorrer também, em menor grau, nos ovários femininos e na glândula suprarrenal de ambos os sexos (LEICHTNAM *et al.*, 2006; RANG *et al.*, 2016).

A produção deste hormônio pela glândula suprarrenal ocorre devido ao estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, tendo como mediadores químicos o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e adrenocorticotrofina (ACTH), produzidos pelo hipotálamo e hipófise, respectivamente (RANG *et al.*, 2016).

A produção de TST via células de Leydig, por sua vez, ocorre através da liberação do hormônio luteinizante (LH) que, no sexo masculino, é também denominado hormônio estimulante de célula intersticial (ICSH). O LH ou ICSH é produzido pela adenohipófise através do estímulo gerado pelo hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), produzido no hipotálamo (HADGRAFT & LANE, 2015). Um esquema simplificado é mostrado na Figura 1.

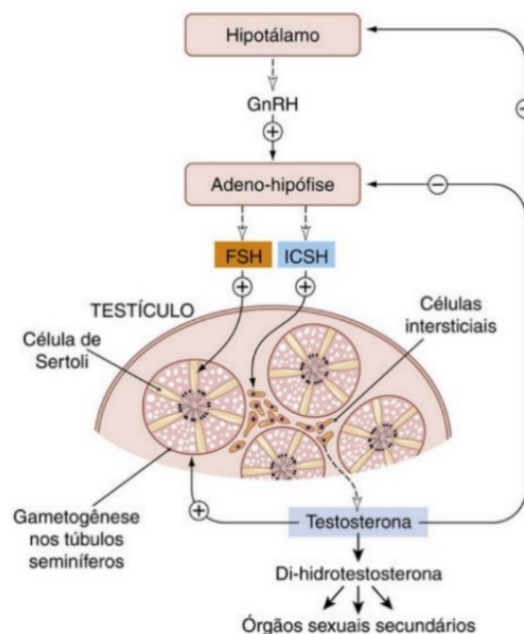


Figura 1. Esquema simplificado da produção de testosterona via células de Leydig. Fonte: Rang & Dale (2016).

Assim como outros hormônios esteróides, a TST é sintetizada a partir do colesterol que, nas células de Leydig, pode sofrer síntese *de novo* ou captação via

receptores para lipoproteínas de baixa ou alta densidade. Na sequência, o colesterol é convertido à pregnenolona via CYP11A. A pregnenolona recém sintetizada sofre ação das enzimas 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase (3 β -HSD) e CYP17, que convertem a pregnenolona em progesterona, 17-hidroxiprogesterona e androstenediona. Nas células de Leydig especificamente, há uma isoforma da enzima 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase (17 β -HSD tipo 3), que é responsável pela conversão da androstenediona em testosterona (WHITE & PORTERFIELD, 2012).

Após a síntese pelas células de Leydig, a TST pode se ligar à proteína de ligação a andrógeno (ABP, do inglês *androgen binding protein*) nos túbulos seminíferos ou alcançar a circulação periférica mediante interação com a globulina de ligação de hormônio sexual (SHBG, do inglês *sex hormone binding globulin*) (RANG *et al.*, 2016).

Os níveis de TST nos túbulos seminíferos são aproximadamente 100 vezes maiores do que os níveis circulantes. A elevada concentração de TST neste ambiente permite que o processo de espermatogênese ocorra de maneira adequada (KOEPPEN & STANTON, 2008).

Em tecidos periféricos tais como a pele e o tecido adiposo, a TST pode sofrer ação das enzimas 5- α -redutase e aromatase, que a convertem em seus metabólitos ativos, 5 α -di-hidrotestosterona (DHT) e 17 β -estradiol (E2), respectivamente (RANG *et al.*, 2016).

A TST circulante, embora esteja presente em baixas concentrações, desempenha um importante papel fisiológico, podendo atuar tanto por ação direta através da ligação em receptores de andrógenos presentes no núcleo e citoplasma de células-alvo, quanto por ação indireta através da produção de seus metabólitos ativos. Como exemplo das ações da TST, pode-se citar seu impacto na regulação da função das células de Sertoli, no desenvolvimento das características sexuais secundárias associadas à masculinidade, regula também o metabolismo de lipoproteínas, promove a deposição de tecido adiposo abdominal, aumento da produção de eritrócitos, crescimento e rigidez dos ossos, além disto, atua como anabolizante proteico nos músculos (KOEPPEN & STANTON, 2008; KOPERA, 2015).

Ao alcançar a circulação sistêmica e tecidos periféricos, a TST pode ser convertida em seus metabólitos ativos E2 e DHT (HADGRAFT & LANE, 2015). A DHT possui maior afinidade pelos receptores androgênicos e, conseqüentemente, maior

potência farmacológica (HEINDEL & TREINEN, 1989; KOEPPEN & STANTON, 2008). Este metabólito é fundamental para a masculinização da genitália externa *in utero* e para muitas das mudanças associadas à puberdade, incluindo crescimento e atividade da próstata, crescimento do pênis, escurecimento e pregueamento do escroto, crescimento de pelos pubianos e axilares, crescimento de pelos faciais e corporais e aumento da massa muscular (KOEPPEN & STANTON, 2008). Um esquema dos principais efeitos da TST no sexo masculino é apresentado na Figura 2.

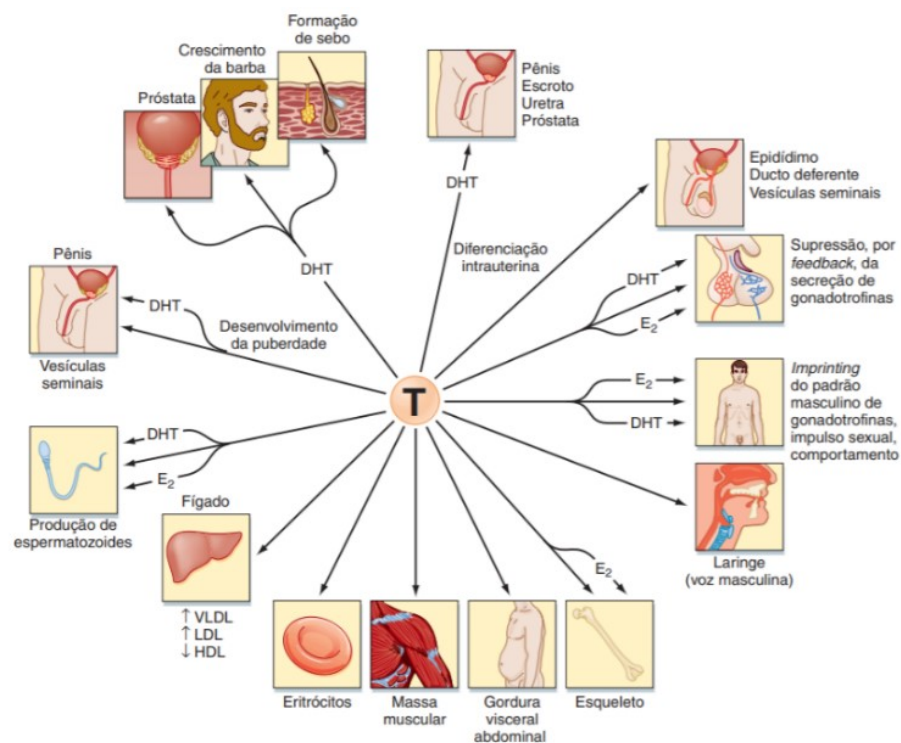


Figura 2. Principais efeitos da testosterona. Fonte: Berne & Levi (2008).

5.2 HIPOGONADISMO MASCULINO

O hipogonadismo masculino é uma síndrome clínica causada pela diminuição da produção de hormônios androgênicos. Essa queda nos níveis de TST afeta negativamente as funções de diversos órgãos tendo em vista a sua importância no desenvolvimento e manutenção de funções reprodutivas e sexuais, metabolismo de lipoproteínas, produção de células sanguíneas e metabolismo ósseo (KOEPPEN & STANTON, 2008; DOHLE *et al.*, 2012).

Baixos níveis de androgênios circulantes podem causar distúrbios no desenvolvimento sexual masculino e, com o avançar da idade, redução da fertilidade,

disfunção sexual, declínio da força muscular, menor mineralização óssea, distúrbio do metabolismo lipídico e disfunção cognitiva (NIGRO & CHRIST-CRAIN, 2012; HADGRAFT & LANE, 2015; WILLIAMSON, 2019).

Esta deficiência tende a aumentar com a idade, sendo relatado um declínio anual de 0,4 a 2% nos níveis de TST circulante. Em homens de meia-idade, a incidência encontrada é de 6%. Há maior prevalência em homens idosos, obesos, com múltiplas comorbidades e estado de saúde precário (DOHLE *et al.*, 2012).

De acordo com o órgão ou estrutura acometida, o hipogonadismo masculino pode ser classificado em quatro formas, a considerar:

5.2.1 Hipogonadismo primário: Atribuído à insuficiência testicular, resultando em baixos níveis de TST sérica e altos níveis de LH ou ICSH (BAGATELL & BREMNER, 1996; DOHLE *et al.*, 2012).

5.2.2 Hipogonadismo secundário: Atribuído à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise, resultando em baixos níveis de TST sérica e baixos níveis de LH ou ICSH (BAGATELL & BREMNER, 1996; DOHLE *et al.*, 2012).

5.2.3 Hipogonadismo de início tardio: Multifatorial, supostamente resultante da combinação de mecanismos primários (testiculares) e secundários (hipotalâmicos) (EDELSTEIN *et al.*, 2007).

5.2.4 Hipogonadismo devido à insensibilidade de receptores androgênicos: Atribuído a mutações genéticas que resultam na perda de afinidade dos receptores frente à TST (MELO *et al.*, 2005).

O tipo de hipogonadismo deve ser diferenciado já que impacta diretamente na seleção do tratamento para o paciente. Além disso, torna possível identificar pacientes com patologias associadas (DOHLE *et al.*, 2012) (Quadro 1).

Quadro 1. Diferentes formas de hipogonadismo masculino e suas principais causas	
Hipogonadismo primário (insuficiência testicular)	Principais causas
Formas congênicas	Síndrome de Klinefelter
	Disgenesia testicular
	Anorquia congênita

(continua...)

Quadro 1. Diferentes formas de hipogonadismo masculino e suas principais causas	
Hipogonadismo primário (insuficiência testicular)	Principais causas
Formas Adquiridas	Neoplasia maligna testicular
	Orquite
	Medicações
	Doenças sistêmicas
	Anorquia adquirida
Hipogonadismo secundário (Disfunções hipotalâmicas-hipofisárias)	
Formas congênitas	Síndrome de Kallmann
	Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (IHH)
Formas adquiridas	Tumor hipofisário (Prolactinoma)
	Medicamentos
	Doenças sistêmicas (Falência renal, hemocromatose, hipotireoidismo, traumas, infecções)
	Abuso de esteróides anabolizantes
	Obesidade mórbida
	Radioterapia
Hipogonadismo de início tardio	Senilidade
Hipogonadismo devido à insensibilidade dos receptores androgênicos	Síndrome da insensibilidade androgênica parcial (PAIS)

Fonte: DOHLE *et al.* (2012)

O diagnóstico do hipogonadismo envolve uma avaliação completa dos sintomas, associado à dosagem sérica de TST durante a manhã, quando os níveis são mais altos e, portanto, torna-se mais fácil a distinção de níveis subnormais. A dosagem sérica deve ser investigada em pelo menos duas ocasiões (BASARIA, 2014; WILLIAMSON, 2019). Embora os valores de referência possam variar dependendo do laboratório de análise, a Sociedade de Endocrinologia considera a concentração sérica de 300 ng/dL ou 10,4 nmol/L como o limite inferior para a normalidade (BHASIN *et al.*, 2010).

Os sintomas tendem a variar de acordo com a idade do paciente. Antes da puberdade, os sintomas relacionados ao hipogonadismo podem ser: puberdade tardia, ginecomastia, fadiga, aumento da gordura corporal, diminuição de pelos corporais, comprimento do pênis menor que 5 cm, voz aguda, testículos pequenos e/ou diminuição ou ausência de enrugamento e hiperpigmentação escrotal. Por outro

lado, após a puberdade, os sintomas podem se apresentar na forma de disfunção sexual, baixa libido, fadiga, depressão do humor e afetiva, oligospermia ou azoospermia, perda de pelos corporais, ginecomastia, anemia, diminuição da massa magra, força muscular, volume testicular e densidade mineral óssea (EDELSTEIN *et al.*, 2007; HADGRAFT & LANE, 2015; WILLIAMSON, 2019).

5.3 ANDROPAUSA

Andropausa é um termo criado em analogia à menopausa que, nas mulheres, é caracterizada pelo fim do ciclo reprodutivo e interrupção quase completa da produção de hormônios sexuais. Ao contrário do que ocorre com o sexo feminino, os homens não apresentam um declínio abrupto na produção dos hormônios andrógenos com o avançar da idade. No sexo masculino, os níveis de hormônios sexuais decaem de forma lenta e progressiva, apresentando manifestações clínicas agudas com uma menor frequência (SWERDLOFF & WANG, 1993). Assim, um termo mais apropriado para esse quadro clínico seria insuficiência androgênica parcial do homem idoso ou hipogonadismo de início tardio (NIGRO & CHRIST-CRAIN, 2012).

A partir dos 40 anos, ocorre um decréscimo anual de 1,2% nos níveis de TST circulante livre, 1% nos níveis de TST ligada à albumina e, também, um aumento de 1,2% de globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG), o que leva à uma diminuição dos níveis de TST biodisponível (SWERDLOFF & WANG, 1993; GOOREN, 1996). Estima-se que esse declínio na produção de hormônios androgênicos ocorra em 20% dos homens na faixa etária dos 60 anos, 30% dos homens na faixa dos 70 anos, e em 50% dos homens na faixa dos 80 anos (HARMAN *et al.*, 2001).

Esse distúrbio na produção de hormônios andrógenos não é um processo isolado, mas parte de um conjunto de alterações que acompanham o processo natural da senescência (BONACCORSI, 2001). Assim como nos outros tipos de hipogonadismo, baixos níveis de TST levam à diminuição da massa e força muscular, aumento de gordura abdominal (sobretudo visceral) com resistência à insulina e perfil lipídico aterogênico, diminuição da libido e pelos pubianos, osteopenia, diminuição da performance cognitiva, depressão, insônia, sudorese e diminuição da sensação de bem-estar geral (SWERDLOFF & WANG, 1993; NIGRO & CHRIST-CRAIN, 2012; HADGRAFT & LANE, 2015).

5.4 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

Por muito tempo, as terapias de reposição hormonal foram atreladas ao tratamento da menopausa em mulheres (MARTITS & COSTA, 2004). No entanto, com o aumento da porcentagem de homens mais velhos e conseqüente necessidade de tratar os sintomas associados ao hipogonadismo de início tardio, métodos diagnósticos e tecnologias para a obtenção de fármacos asseguraram a possibilidade de um tratamento seguro e eficaz (BONACCORSI, 2001; FILHO *et al.*, 2014).

Nos homens, os níveis de TST se estabilizam por volta dos 17 anos, com níveis séricos variando entre 300 e 1000 ng/dL (BEERS & BERKOW, 2003). A terapia de reposição hormonal com TST é indicada quando há presença de sintomas sugestivos de deficiência androgênica associado a níveis séricos de TST total abaixo de 300 ng/dL e níveis de TST livre abaixo de 6,5 ng/dL (MARTITS & COSTA, 2005).

O objetivo da reposição hormonal é o alívio dos sintomas relacionados à insuficiência androgênica (Quadro 2) e reestabelecimento dos níveis fisiológicos da TST (DOHLE *et al.*, 2012).

Quadro 2. Sinais e sintomas sugestivos de hipogonadismo de início pré-puberal (painel à esquerda) e tardio (painel à direita)	
Testículos pequenos	Perda de libido
Criptorquidismo	Disfunção erétil
Ginecomastia	Sarcopenia
Voz aguda	Baixa densidade óssea
Epífises não fechadas	Depressão
Crescimento linear até a vida adulta	Alterações de humor, fadiga e irritabilidade
Hábitos eunucoides	Distúrbios do sono
Pelos faciais e corporais esparsos	Perda de pelos corporais
Infertilidade	Fogachos
Baixa densidade óssea	Perda do vigor
Sarcopenia	Resistência à insulina
Atividade/desejo sexual diminuído	Síndrome metabólica
	Obesidade visceral
	Ginecomastia
	Diminuição das funções cognitivas

Fonte: Dohle *et al.* (2012).

A terapia de reposição hormonal a base de TST associada à mudanças no estilo de vida, como dieta balanceada, exercício físico e qualidade de sono podem restabelecer os níveis fisiológicos de TST e melhorar sintomas relacionados ao hipogonadismo (BUVAT *et al.*, 2010).

A TST foi isolada e sintetizada em laboratório em 1935 e logo introduzida no mercado na forma de implantes subdérmicos, os quais eram considerados a principal abordagem terapêutica para o tratamento de hipogonadismo (PFEIL & DOBS, 2008). Apesar da molécula TST apresentar alta absorção intestinal, é metabolizada muito rapidamente pelo fígado, representando um desafio para a manutenção dos níveis séricos fisiológicos em pacientes hipogonadais (EDELSTEIN *et al.*, 2007). Desde então, diversas modalidades terapêuticas utilizando diferentes rotas de administração e estratégias de liberação surgiram como alternativa para melhorar a biodisponibilidade e farmacocinética. Como resultado, muitas destas abordagens contribuem para uma redução considerável dos efeitos adversos e aumento da adesão ao tratamento (FINDLAY *et al.*, 1989; YAPAR & INAL, 2014; WILLIAMSON, 2019).

5.4.1 Contraindicações

A terapia de reposição hormonal com TST é contraindicada na presença de cânceres de próstata e de mama. Os riscos estão relacionados à conversão da TST em estradiol e elevação nos níveis deste hormônio, que pode estimular o crescimento destes tumores (BONACCORSI, 2001; CORONA *et al.*, 2020).

De acordo com a Academia Europeia de Andrologia, a terapia de reposição hormonal com TST também é contraindicada em homens com insuficiência cardíaca grave. Sintomas graves do trato urinário baixo e hematócrito > 48-50% representam contraindicações relativas. O exame de detecção do antígeno prostático específico (PSA) e o exame retal digital devem ser realizados em homens acima de 40 anos antes de dar início a terapia de reposição hormonal com TST. Estes exames tem como finalidade excluir a possibilidade de câncer de próstata oculto (CORONA *et al.*, 2020).

5.4.2 Benefícios

Devido à importância da TST na regulação do metabolismo nos homens, a falta desse hormônio acarreta diversas complicações. Os benefícios obtidos com a terapia de reposição hormonal com TST estão relacionados com a reversão dos sinais e sintomas associados à deficiência desse hormônio (SHOSKES *et al.*, 2016). Esses benefícios podem ser agrupados de acordo com o tecido.

5.4.2.1 Tecido ósseo

O processo de senescência no homem é acompanhado por uma diminuição na densidade mineral óssea, sendo que o risco de fraturas quase dobra a cada 5 anos após os 50 anos (RIGGS *et al.*, 1981; FARMER *et al.*, 1984; FILHO *et al.*, 2014).

Receptores androgênicos já foram documentados em osteoblastos humanos (COLVARD *et al.*, 1989). Os hormônios androgênicos atuam induzindo a replicação de osteoblastos humanos *in vitro* (KASPERK *et al.*, 1989) e modulam a função destas células (FUKAYAMA & TASHJIAN, 1989).

A deficiência da TST pode aumentar o risco de fraturas ósseas (RASTRELLI *et al.*, 2018). Tal fato torna-se ainda mais relevante quando se consideram idosos, visto que, as fraturas ósseas são uma das principais causas de morbimortalidade neste grupo (WHO, 2018).

A terapia de reposição hormonal com TST promove aumento da densidade mineral óssea, diminui as concentrações séricas dos marcadores de reabsorção óssea e aumenta os marcadores de formação óssea em homens hipogonádicos (FILHO *et al.*, 2014).

Rastrelli *et al.* (2018), em sua análise, relataram dois estudos de metanálise independentes que demonstram o efeito positivo da terapia de reposição hormonal na densidade mineral óssea (ISIDORI *et al.*, 2005; TRACZ *et al.*, 2006).

5.4.2.2 Composição corporal e perfil glicometabólico

A administração de hormônios andrógenos leva à retenção de nitrogênio e aumento da massa magra, com perda de gordura corporal (WILSON, 1988; STEIDLE *et al.*, 2003). Alguns estudos mostram que o aumento de massa magra se traduz em aumento da força muscular (WANG *et al.*, 2000; SNYDER *et al.*, 2000).

Em uma metanálise conduzida por Isidori e colaboradores (2005) observou-se que a terapia de reposição com TST realizada durante nove meses foi capaz de reduzir 1,6 kg de gordura, aumentando a massa magra na mesma magnitude.

Filho *et al.* (2014) reportam um estudo randomizado, duplo cego, realizado por Allan *et al.* (2008) no qual os autores concluíram que a terapia de reposição hormonal com TST proporciona uma diminuição do acúmulo de gordura visceral enquanto favorece o aumento da massa muscular esquelética, sem alterar o total de massa gordurosa.

Corona *et al.* (2015), por sua vez, observaram através de seu estudo de metanálise que a terapia de reposição hormonal com TST melhorava o perfil de glicemia de jejum da população em geral.

5.4.2.3 *Função sexual, libido, humor e qualidade de vida*

Os hormônios androgênicos possuem um papel fundamental no estímulo e manutenção da função sexual nos homens. A terapia de reposição hormonal com TST afeta a libido, pensamentos sexuais e atenção à estímulos eróticos (BASARIA, 2014). O tratamento também aumenta a frequência e a duração das ereções penianas noturnas e melhora a função erétil (CUNNINGHAM *et al.*, 1990; JAIN *et al.*, 2000).

Em homens com mais de 60 anos de idade com hipogonadismo de início tardio, as concentrações de TST no soro não se correlacionam fortemente com a função erétil, o que sugere outras causas para esta condição (BASARIA, 2014). Os efeitos positivos da terapia de reposição hormonal com TST foram observados com mais consistência na melhora da libido do que na função erétil (BASARIA, 2014). A administração de andrógenos em homens com disfunção erétil, porém, com função gonadal normal, geralmente não é benéfica (BAGATELL & BREMNER, 1996).

Rastrelli *et al.* (2018) analisaram seis meta-análises em que os parâmetros sexuais função erétil, libido, ereções matinais, satisfação sexual e função orgásmica foram correlacionados com a terapia de reposição hormonal. Os dados obtidos revelaram que, para pacientes eugonadais, os parâmetros sexuais não têm relação positiva. Por outro lado, quando a análise se restringe apenas aos pacientes hipogonadais, há uma melhora significativa em todos os parâmetros sexuais avaliados (JAIN *et al.*, 2000; ISIDORA *et al.*, 2005; BOLOÑA *et al.*, 2007; TSERTSVADZE *et al.*, 2009; CORONA *et al.*, 2014; CORONA *et al.*, 2017).

5.4.2.4 *Função cognitiva*

Testes cognitivos demonstraram que a reposição hormonal com TST melhora a memória verbal, enquanto o seu derivado DHT promove uma melhora na memória espacial (FILHO *et al.*, 2014).

A relação entre baixos níveis de TST e a incidência de depressão clínica ainda não está totalmente clara (RASTRELLI *et al.*, 2018). Entretanto, indivíduos tratados com terapia de privação de andrógenos para câncer de próstata têm um maior risco

de deterioração cognitiva, quando comparados com o grupo controle (MCGINTY *et al.*, 2014; RASTRELLI *et al.*, 2018). Da mesma forma, Rastrelli *et al.* (2018) mencionam um estudo de meta-análise que concluiu que baixas concentrações séricas de TST estão associadas a um risco 50% maior de desenvolver doença de Alzheimer (WENSHAN *et al.*, 2016).

5.5 MODALIDADES TERAPÊUTICAS

5.5.1 Implantes Subdérmicos

Os implantes subdérmicos de TST foram a primeira modalidade empregada para uso clínico e datam de 1937. Os implantes tradicionais são pastilhas estéreis contendo fármaco de alta pureza e geralmente sem excipientes. Além disto, a pastilha é caracterizada por baixíssima porosidade e alto grau de dureza. Como a água não penetra na matriz, a liberação do fármaco ocorre principalmente por mecanismos de dissolução de superfície (LEICHTNAM *et al.*, 2006). A inserção dos implantes é realizada através de microcirurgias utilizando um pequeno trocarte e, eventualmente, suturas para fixar o implante abaixo da pele (WYNIA & KAMINETSKY, 2015). Tipicamente, os implantes são inseridos sob a pele da parede abdominal inferior, porém, outros locais tais como coxa, deltóide e glúteo também podem ser utilizados (SWARBRICK, 2007). A dose recomendada varia de 150 a 450 mg a cada 3 a 6 meses (SHOSKES *et al.*, 2016).

5.5.2 Injeções Intramusculares

A TST injetável tornou-se disponível na década de 1950 com o desenvolvimento dos derivados ésteres. Atualmente, as injeções intramusculares de ésteres de TST na forma de suspensões oleosas representam a modalidade terapêutica mais empregada para o tratamento do hipogonadismo (SHOSKES *et al.*, 2016). O baixo custo do tratamento e frequência de administração representam as principais vantagens destes sistemas (NIESCHLAG *et al.*, 2004).

A esterificação da TST na posição 17- β -hidroxi e a emulsificação em um veículo oleoso aumentam a lipofilicidade da molécula e resultam em um maior tempo de meia-vida, o que permite seu uso como injeções de depósito de longa duração (PFEIL & DOBS, 2008).

Após a administração, os ésteres de TST são liberados do local de aplicação e armazenados em depósitos de gordura, onde sofrem hidrólise, liberando a TST. A taxa de liberação da TST é inversamente proporcional ao comprimento da cadeia lateral do éster e lipofilicidade da molécula (LEICHTNAM *et al.*, 2006). Portanto, o efeito de depósito aumenta conforme a o comprimento da cadeia lateral do éster. Essa variação no comprimento da cadeia lateral do éster faz com que haja uma diversidade de produtos com diferentes tempos de meia-vida e duração de ação (NIESCHLAG *et al.*, 2004).

Dentre os derivados ésteres mais comumente utilizados, destaca-se o enantato de TST (Androtardyl®), o qual é comercializado em doses de 250 mg. De acordo com a bula do medicamento, cada ampola de 1 mL possui 250 mg de TST, incluindo óleo de rícino e benzoato de benzila como excipientes. O benzoato de benzila é comumente utilizado como agente solubilizante não aquoso em formulações administradas intramuscularmente (ROWE *et al.*, 2009). Estudos farmacocinéticos utilizando aplicações múltiplas de 250 mg de TST revelaram que um intervalo entre 2 e 3 semanas entre as aplicações é ideal (LEICHTNAM *et al.*, 2006).

O cipionato de TST (Depo®-TST), disponível na dose de 200 mg, apresenta farmacocinética similar ao enantato de TST. Por conta disto, a posologia recomendada é de 200 mg a cada 2 semanas (LEICHTNAM *et al.*, 2006). De acordo com a bula do medicamento, benzoato de benzila é utilizado como agente solubilizante não aquoso, álcool benzílico como conservante e óleo de semente de algodão como veículo (ROWE *et al.*, 2009).

Outro éster de TST disponível no mercado é o propionato de TST, o qual é comercializado na dose de 50 mg. Este derivado possui um tempo de meia-vida mais curta (19 h), o que aumenta a frequência de administração. A análise farmacocinética de doses múltiplas de 50 mg revela que os intervalos ideais de administração são de 2-3 dias. Como há maior flutuação nos níveis de TST devido às administrações frequentes, o propionato de TST não é recomendado para o tratamento do hipogonadismo em um longo prazo (BEHRE & NIESCHLAG, 1998).

Outra opção de éster de TST disponível no mercado é o undecanoato de TST (Nebido®), o qual é disponível na dose de 750 mg (Europa, México, América do Sul, África do Sul, Arábia Saudita e Austrália) e 1000 mg (Estados Unidos) (AYDOGDU & SWERDLOFF, 2016). O undecanoato de TST apresenta meia-vida prolongada em

comparação aos demais ésteres, isto porque sua cadeia lateral apresenta 11 átomos de carbono, enquanto que, os demais ésteres, possuem em média 7-8 carbonos. Esse aumento da lipofilicidade e meia-vida permitem que os medicamentos contendo este derivado sejam administrados em intervalo muito maiores, a cada três meses (ECKARDSTEIN & NIESCHLAG, 2002).

O undecanoato de TST possui benzoato de benzila e óleo de rícino em sua formulação, excipientes que, após administração intramuscular, podem alcançar à artéria pulmonar e causar microembolia gordurosa nos pulmões. Casos de anafilaxia também já foram relatados. Por conta disto, para a dose comercializada (750 mg), a FDA incluiu um aviso de restrição na embalagem do medicamento (AYDOGDU & SWERDLOFF, 2016). Além disso, após a aplicação da dose, o paciente deve ser monitorado durante 30 minutos. Como resultado, o undecanoato de TST encontra-se disponível apenas através de um programa de uso restrito (Programa Aveed® REMS, do inglês “*risk evaluation and mitigation strategies*”).

Embora a farmacocinética e frequência de administração varie entre estes derivados, em geral, a injeção intramuscular resulta em níveis suprafisiológicos 24 horas após a administração e níveis subfisiológicos no final do intervalo de doses. Variações nos níveis séricos de TST levam a efeitos colaterais tais como mudanças de humor, variabilidade na libido, função sexual e níveis de energia (PFEIL & DOBS, 2008). Além disso, as injeções intramusculares são profundas e invasivas, tornando difícil a aceitação por parte de alguns usuários, uma vez que podem resultar em dor, sangramentos e hematomas (LEICHTNAM *et al.*, 2006).

5.5.3 Formulações Oraís

A terapia de reposição hormonal com TST oral foi introduzida no mercado em 1977 e só se tornou possível devido a modificações moleculares que evitaram ou retardaram o metabolismo de primeira passagem hepático. Como já mencionado anteriormente, a TST natural apresenta alta absorção intestinal, porém, sofre extenso metabolismo hepático que acaba inativando-a.

Diferentes derivados de TST foram sintetizados com o objetivo de permitir a sua administração oral. Dentre eles, destacam-se os andrógenos alquilados como a 17- α -metiltestosterona e fluoximesterona. Devido a metabolização mais lenta pelo fígado, estes derivados proporcionam um efeito androgênico adequado. Por outro

lado, apresentam uma resposta clínica variável e elevada hepatotoxicidade (LORIMIER *et al.*, 1965; MORALES *et al.*, 1994; CORONA *et al.*, 2018).

O único derivado de TST ativo por via oral recomendado é o undecanoato de TST. O undecanoato de TST está disponível tanto na forma de injeções intramusculares quanto na forma oral. Para a via oral, cápsulas gelatinosas contendo 25 mg do éster dissolvido em uma base de óleo de rícino são encontradas (EDELSTEIN *et al.*, 2007). A posologia recomendada é de 1 cápsula de 40 mg, 4 vezes ao dia. Para aumentar a absorção do ativo, recomenda-se que a administração seja realizada próximo a refeições ricas em gordura (PFEIL & DOBS, 2008).

Após a administração oral, o undecanoato de TST é absorvido no intestino pelos vasos linfáticos, atingindo a circulação periférica através da veia subclávia (HORST *et al.*, 1976; AYDOGDU & SWERDLOFF, 2016). Após absorção, o undecanoato é hidrolisado, liberando a TST e produzindo picos de curta duração. Estes picos podem ser dosados na corrente sanguínea 2-6 h após a administração (EDELSTEIN *et al.*, 2007). Os efeitos adversos mais relatados são distúrbios gastrointestinais e náuseas (WYNIA & KAMINETSKY, 2015).

A farmacocinética do undecanoato de TST demonstra alta variabilidade intra- e interindividuais nas concentrações séricas (BEHRE & NIESCHLAG, 1998). Devido à alta frequência de administração e flutuações nos níveis séricos de TST ao longo do dia, o undecanoato de TST é recomendado apenas para pacientes que apresentam pequenas variações nos níveis séricos de TST (EDELSTEIN *et al.*, 2007).

Além dos derivados de TST, está disponível no mercado um derivado de DHT, conhecido como mesterolona, que possui em sua estrutura um grupo metil na posição 1, permitindo que seja administrado por via oral. Em ensaios clínicos, mostrou ser seguro, porém, carece de potência androgênica e, portanto, é raramente utilizado (BEHRE & NIESCHLAG, 1998).

5.6 ESTRUTURA DA PELE & ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA

A pele é uma complexa estrutura multicamada que, em adultos, ocupa uma área entre 1,5 a 2 m². Em termos anatômicos, estas camadas podem ser divididas em epiderme, derme e hipoderme (Figura 3). Dentre as funções da pele, a principal delas é atuar como barreira entre o corpo e o ambiente externo (SILVA *et al.*, 2010).

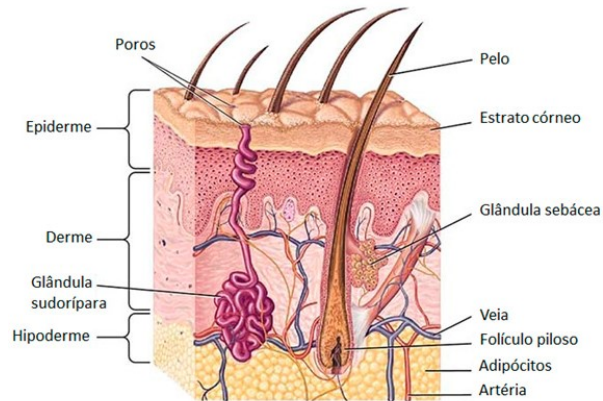


Figura 3. Estrutura do sistema tegumentar. Fonte: Enciclopédia Britânica (2010).

A epiderme, camada mais externa da pele, é composta por células em diferentes estágios de maturação, isto porque as células do estrato germinativo, metabolicamente ativas e localizadas na parte mais interna da epiderme, sofrem ao longo de suas vidas processos de diferenciação que fazem com que essas células se movimentem em direção à superfície, passando pelo estrato espinhoso, estrato granuloso até finalmente se tornarem células mortas e queratinizadas, que compõe o estrato córneo. Esse processo leva aproximadamente 14 dias e é conhecido como cornificação ou queratinização da pele (AULTON & TAYLOR, 2016). (Figura 4).

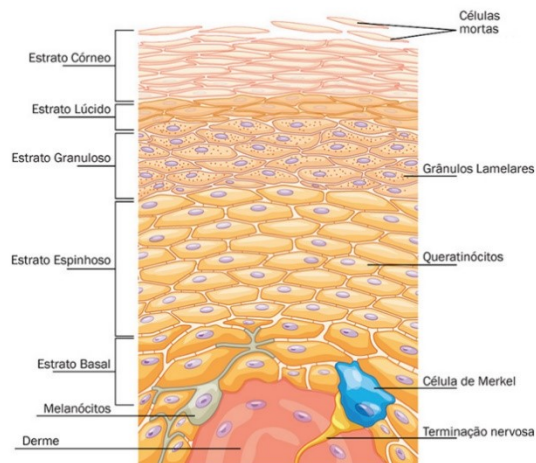


Figura 4. Camadas celulares da epiderme. Adaptado de *Open Stax College* (2013).

O estrato córneo, camada mais externa da epiderme, é constituído por células desvitalizadas com alto teor de queratina, denominadas corneócitos, que conferem propriedades de barreira à pele. Além disso, os espaços intercelulares são preenchidos por lipídios. Essa estrutura minimiza a entrada e saída de água, oxigênio e outros componentes químicos (SILVA *et al.*, 2010).

Os produtos aplicados na pele podem ter como alvo uma ou mais camadas e/ou anexos da pele (foliculos, glândulas sebáceas ou sudoríparas). Produtos transdérmicos, por sua vez, devem necessariamente garantir a absorção do ativo, ou seja, o alcance da circulação sistêmica. Assim, o ativo/fármaco deve ser capaz de penetrar o estrato córneo, permear a epiderme viável e finalmente atingir a derme, uma vez que os vasos sanguíneos se encontram exclusivamente nesta camada (SILVA *et al.*, 2010). Os fármacos candidatos à administração transdérmica normalmente são aqueles que possuem baixo peso molecular (<500 Da), baixo ponto de fusão (< 200°C), lipofilicidade moderada (log P 1-4), tempo de meia-vida intermediário e baixas doses diárias (AULTON & TAYLOR, 2016).

Benson *et al.* (2019) identificaram importantes fatores relacionados com a permeação de ativos na pele, que incluem a solubilidade do fármaco, coeficiente de partição, atividade termodinâmica, interações fármaco-veículo-pele e temperatura da pele (SCHEUPLEIN & BLANK, 1971; ROBERTS *et al.*, 1977; PRYBYLSKI & SLOAN, 2013).

Os tecidos subcutâneos servem como depósito, liberando o fármaco para a circulação sistêmica de forma lenta e prolongada, tornando possível atingir níveis séricos sustentados (ČEPONIS *et al.*, 2017).

O mecanismo principal pelo qual a maior parte das moléculas é internalizada é a difusão passiva. Neste tipo de transporte, regido pela Lei de Fick, as moléculas se movem aleatoriamente de uma região para outra, através de uma membrana, de acordo com o gradiente de concentração. O movimento é sempre na direção da região de menor concentração (AULTON & TAYLOR, 2016).

5.6.1 Administração Transdérmica de Testosterona

A estrutura química da TST e suas principais características físico-químicas e farmacocinéticas são apresentadas na Figura 5 e Quadro 3, respectivamente. Como abordado no item anterior, a TST reúne muitas das características desejáveis para a preparação de sistemas transdérmicos (massa molar e log P intermediários bem como necessidade de baixas doses sistêmicas). Por outro lado, apresenta uma curta meia-vida, o que talvez explique a quantidade de pesquisas realizadas visando o preparo de derivados sintéticos (HADGRAFT & LANE, 2015).

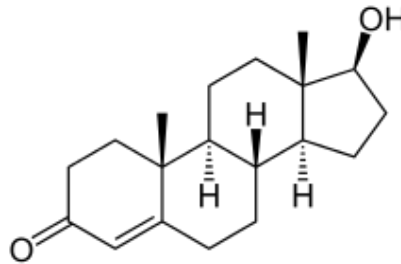


Figura 5. Estrutura química da testosterona

Quadro 3. Propriedades físico-químicas e farmacocinéticas da testosterona	
Peso molecular	288,4 g/mol
Ponto de fusão	152-157 °C
Log P	3,3
Solubilidade em água	Praticamente insolúvel em água
Tempo de meia-vida	10-100 min
Ligação a proteínas plasmáticas	97-98 %
<i>Clearance</i>	1272 ± 168 L/dia

Fonte: Hadgraft & Lane (2015)

Em 1938, Moore e colaboradores realizaram um dos primeiros estudos com a TST, o propionato de TST e o estradiol. Quando aplicados à pele de animais, estes compostos desencadeavam várias respostas hormonais, sustentando a hipótese de que estes compostos poderiam ser administrados por esta via.

Com o objetivo de melhorar a permeação/biodisponibilidade de preparações transdérmicas, agentes promotores de absorção podem ser incluídos. De forma geral, estes compostos agem sobre o estrato córneo e, dependendo da natureza química do agente, levam à fluidização dos lipídios desta camada ou desorganização estrutural, facilitando a penetração do ativo através da pele (SILVA *et al.*, 2010).

Pabla & Zia (2007), por exemplo, demonstraram o impacto de diferentes concentrações de álcool isopropílico na permeação da TST veiculada em géis. O álcool isopropílico foi incluído nos géis devido sua ação solubilizante e para melhorar a permeação. Os perfis de liberação das formulações testadas mostraram uma tendência de aumento na liberação de TST com a concentração de álcool isopropílico, porém, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Em outro estudo realizado por Kaplun-Frischoff & Touitou (1997), o efeito do mentol como promotor de absorção foi considerado. A inclusão deste agente levou a formação de uma mistura eutética com a TST, o que permitiu que seu ponto de fusão fosse reduzido de 153,7 °C para 39,9°C. O aumento da solubilidade da TST no veículo, bem como o efeito promotor da absorção do mentol poderiam justificar o aumento do fluxo de permeação encontrado. Além disso, obtiveram-se misturas eutéticas com o oleato de colesterol e ceramidas, constituintes do estrato córneo, alterando as propriedades de barreira da pele, com um aumento de até 8 vezes no fluxo de permeação da TST. A partir deste estudo, conclui-se que o mentol atua através de um mecanismo duplo de promoção da absorção, tanto aumentando a solubilidade da TST quanto alterando as propriedades de barreira do estrato córneo (graças a sua interação com constituintes da pele).

5.6.2 Sistemas Transdérmicos de Testosterona

Os sistemas transdérmicos de TST surgiram como alternativa às injeções dolorosas e terapia oral com posologia inconveniente. Devido à natureza lipofílica da TST, a molécula atravessa as diferentes camadas da pele, possibilitando a sua incorporação a preparações transdérmicas com a vantagem de evitar o metabolismo de primeira passagem. A primeira modalidade transdérmica foram os adesivos escrotais, inseridos no mercado no início dos anos 90 (WYNIA & KAMINETSKY, 2015).

Atualmente, os sistemas de administração transdérmica disponíveis são os adesivos, géis, loções e *sprays* (Figura 6).

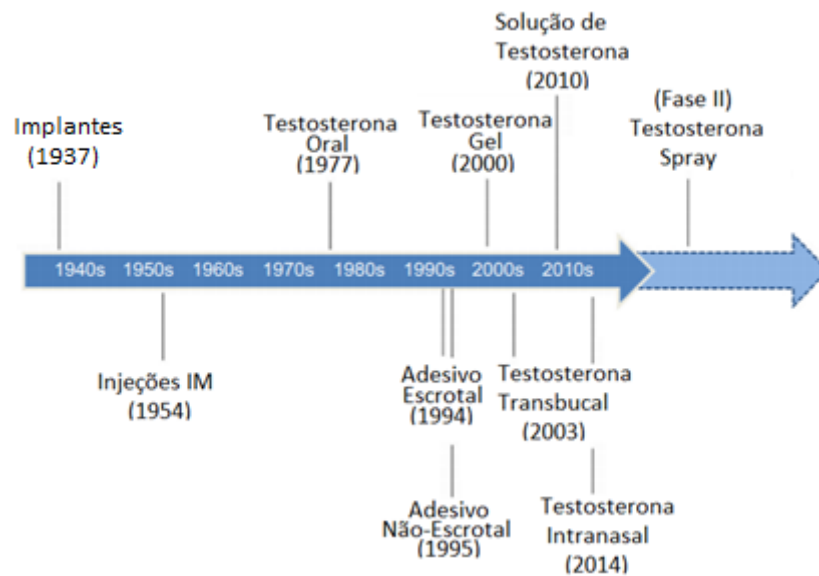


Figura 6. Histórico da terapia de reposição hormonal com testosterona.
Fonte: Adaptado de Wynia & Kaminetsky (2015).

5.6.2.1 Adesivos escrotais

A pele escrotal é fina e altamente vascularizada, o que facilita a absorção da TST. Por conta disto, este tecido foi o primeiro alvo investigado para a administração de formulações transdérmicas contendo TST. Os primeiros adesivos escrotais eram finos, flexíveis, autoaderentes e constituídos por uma membrana polimérica composta de etileno-acetato de vinila, a qual controlava a quantidade de hormônio liberada (LEICHTNAM *et al.*, 2006; ROWE *et al.*, 2009; ČEPONIS *et al.*, 2017). O adesivo é aplicado na região do escroto, em uma área livre de pelos para facilitar a adesão, mantendo-o nesta região por 24 h (PFEIL & DOBS, 2008). Esses adesivos cobrem uma área de 40 a 60 cm² (NIESCHLAG *et al.*, 2004). Desta forma, para que o adesivo seja utilizado com sucesso, o escroto deve apresentar um tamanho adequado, o que pode representar um problema para alguns homens, especialmente aqueles com hipogonadismo pré-puberal (BAGATELL & BREMNER, 1996; ČEPONIS *et al.*, 2017).

Hadgraft e Lane (2015) descrevem um estudo que realizou análises em adesivos produzidos pela empresa ALZA Corp (Palo Alto, CA). Esses adesivos apresentavam 20, 40 e 60 cm² de área, contendo 5, 10 e 15 mg de TST, respectivamente. As análises realizadas demonstraram que aproximadamente um terço do conteúdo do fármaco era liberado dos adesivos após 24 h, alcançando picos séricos após 2 h e diminuição lenta durante as próximas 21,5 h (FINDLAY *et al.*, 1989).

Os adesivos devem ser aplicados durante a manhã e, de modo geral, os níveis de TST atingem um pico 2 a 4 h após a aplicação dos adesivos escrotais, mantendo-se dentro da faixa de referência por até 24 h (PFEIL & DOBS, 2008; ČEPONIS *et al.*, 2017) de forma análoga ao ritmo circadiano fisiológico (NIESCHLAG *et al.*, 2004). Um novo adesivo deve ser colocado imediatamente após a remoção do anterior, uma vez que os níveis de TST diminuem rapidamente após a retirada do adesivo (PFEIL & DOBS, 2008).

Os adesivos escrotais são capazes de normalizar os níveis séricos de TST e reverter os sintomas da deficiência androgênica em homens hipogonadais (SWERDLOFF *et al.*, 2000). De fato, os pacientes submetidos a esta modalidade de tratamento geralmente relatam melhora na energia, humor e desempenho sexual (PFEIL & DOBS, 2008).

A pele do escroto possui alta atividade da enzima 5- α -redutase (WILSON & WALKER, 1969; ČEPONIS *et al.*, 2017), responsável pela conversão da TST em DHT, o que resulta em um aumento nos níveis de DHT. Embora os níveis séricos de DHT não se correlacionem com os níveis intraprostáticos e, no acompanhamento a longo prazo, não tenha sido observado aumento na incidência de câncer de próstata (ČEPONIS *et al.*, 2017), ainda há profissionais receosos quanto ao uso destes adesivos uma vez que níveis elevados de DHT já estiveram relacionados à hiperplasia prostática (HADGRAFT & LANE, 2015). Além disso, os adesivos desencadeiam irritação na pele do escroto, o que associado à falta de aderência, levam à uma descontinuação do tratamento. Com o desenvolvimento de adesivos não escrotais e formulações semissólidas, os adesivos escrotais gradualmente desapareceram do mercado (ČEPONIS *et al.*, 2017).

5.6.2.2 Adesivos não escrotais

O primeiro adesivo não escrotal contendo TST foi introduzido no mercado norte-americano em 1996 e é conhecido como Androderm® (LEICHTNAM *et al.*, 2006). Trata-se de adesivo do tipo reservatório, apresentando um núcleo com a TST, e uma membrana permeável microporosa de polietileno que controla a taxa de liberação do ativo. Além disto, a formulação inclui álcool (agente solubilizante e promotor de absorção), glicerina (emoliente e umectante), monooleato de glicerol (emulsificante), laurato de metila (fragância), hidróxido de sódio (ajuste de pH) e água purificada

gelificada com copolímero de carbômero (emulsificante e modificador de reologia) (ROWE *et al.*, 2009). As doses disponíveis variam de 2 a 5 mg por dia. É recomendada a aplicação diária dos adesivos, à noite, sendo que os principais locais de aplicação são as costas, abdômen, coxas ou braços. Os locais devem ser alternados e não utilizados durante 7 dias (SHOSKES *et al.*, 2016).

Nas primeiras 12 h após a aplicação dos adesivos, 60% da TST é liberada, portanto, os níveis séricos de TST obtidos através da administração destes sistemas transdérmicos se aproximam do ritmo circadiano normal, quando aplicados à noite (ARVER *et al.*, 1996; LEICHTNAM *et al.*, 2006) (Figura 7).

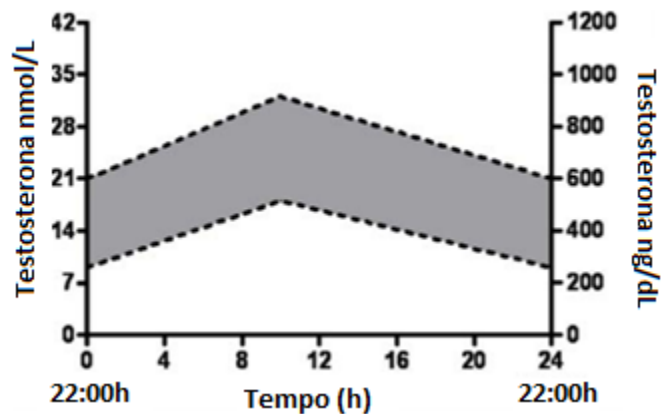


Figura 7. Variação circadiana dos níveis séricos de testosterona em homens jovens.
Fonte: LEICHTNAM *et al.* (2006).

A dosagem dos níveis séricos de TST deve ser realizada após duas semanas do início do tratamento. Deve ser realizada durante o período matutino, após a aplicação do adesivo na noite anterior. A dose do adesivo deve ser ajustada conforme necessário. Para níveis séricos de TST menores que 400 ng/dL recomenda-se um aumento da dose, enquanto para níveis superiores à 930 ng/dL, deve haver uma redução da dose (SHOSKES *et al.*, 2016).

Arver *et al.* (2016) realizaram um estudo aberto, multicêntrico, que avaliou os aspectos farmacocinéticos de adesivos transdérmicos. Neste estudo, 34 pacientes foram tratados com 5 mg/dia de TST (dois adesivos de 2,5 mg) por um período de 12 meses. Os níveis de TST foram avaliados pela manhã, 12 h após a aplicação. A dosagem sérica média dos meses 3 a 12 foi de $599 \pm 199,6$ mg/dL. Observaram-se também picos matinais e queda dos níveis séricos durante a noite, mimetizando o comportamento fisiológico da produção de TST. A proporção de DHT também foi

analisada e se mostrou dentro da faixa fisiológica para homens saudáveis. Os níveis séricos fisiológicos de TST foram alcançados por 87 e 72% dos pacientes que usaram os adesivos transdérmicos e injeções intramusculares, respectivamente.

Como parte deste estudo de 12 meses, os autores também analisaram o efeito do local de aplicação do adesivo na farmacocinética e metabolismo da TST. Os dois adesivos, contendo 2,5 mg de TST cada, foram administrados em intervalos de 24 h em diferentes locais (costas, abdômen, braço, tórax, coxa e canela). A aplicação sequencial foi separada por, no mínimo, 2 dias. As concentrações médias de TST biodisponível no estado estacionário foram classificadas da seguinte forma: costas > coxa > braço > abdômen > tórax > canela. Assim, os autores sugeriram que os locais mais adequados para a aplicação dos adesivos eram as costas, coxa, parte superior do braço e abdômen; já que estas regiões resultariam em maior absorção.

Algumas precauções ou recomendações devem ser consideradas a fim de se otimizar a absorção da TST. Por exemplo, deve-se evitar contato com a água por pelo menos 3 h após a aplicação do adesivo. O suor excessivo ou atividade física podem comprometer a aderência do adesivo na pele. Se o adesivo descolar parcialmente, recomenda-se reaplicá-lo esfregando os dedos nas bordas. Caso descolar totalmente, recomenda-se aplicar um novo adesivo se isto tiver ocorrido antes do meio-dia. Caso contrário, deve-se esperar a aplicação regular à noite (ČEPONIS *et al.*, 2017).

As reações adversas mais comuns dos adesivos transdérmicos não escrotais estão relacionadas com os promotores de absorção adicionados nas formulações. Essas reações incluem prurido (37%), formação de bolhas (12%), eritema (7%) e vesículas (6%) que ocorrem no local de aplicação (WYNIA & KAMINETSKY, 2015). Estudos clínicos demonstram que, em algum momento da terapia com os adesivos transdérmicos, em torno de 19 a 66% dos pacientes experimentam irritação local da pele, levando à descontinuação do tratamento em 5 a 10% dos pacientes (EDELSTEIN *et al.*, 2007).

A aplicação de acetona de triancinolona, no mesmo local onde o adesivo foi administrado, representa uma alternativa aos efeitos adversos mais relatados. Um pré-tratamento com este fármaco mostrou ser capaz de reduzir a ocorrência de reações cutâneas sem afetar significativamente a liberação da TST (WILSON *et al.*, 1998).

5.6.2.3 Géis

Desde os anos 2000, diversos géis de TST foram desenvolvidos e logo se tornaram populares entre os pacientes que realizavam terapia de reposição hormonal. Em geral, são constituídos por uma base hidroalcoólica, 1 a 2% de TST, promotores de absorção e Carbopol (agente gelificante). O etanol encontra-se presente na formulação em concentrações próximas a 67% (EDELSTEIN *et al.*, 2007) e atua tanto como agente solubilizante quanto promotor de absorção (RONDE, 2009). A principal diferença entre as formulações em gel diz respeito ao tipo de promotor de absorção utilizado. Isto faz com que cada formulação tenha um perfil farmacocinético diferente e, portanto, impedem que haja alternância entre os géis durante o tratamento (ČEPONIS *et al.*, 2017).

Os géis de TST estão disponíveis como sachês de dose única pré-embalados ou sistemas multidoses (ČEPONIS *et al.*, 2017). As embalagens de dose única geralmente possuem 5 ou 10 g de gel contendo, respectivamente, 50 ou 100 mg de TST (BASARIA, 2014). O gel deve ser aplicado no período matutino, diretamente nos braços, ombros, abdômen e, preferencialmente, no mesmo local. Após a aplicação, tendem a secar entre 10 e 15 min. Alguns géis apresentam emolientes em sua composição, que acabam por retardar o processo de secagem do gel na pele, porém, otimizam a absorção da TST (PFEIL & DOBS, 2008).

A concentração máxima de TST alcançada após aplicação depende do tipo de formulação, mas geralmente, ocorre entre 2 a 5 h após a aplicação e é mantida por 24 h. O estrato córneo tem um comportamento do tipo reservatório já que a TST tem alta afinidade por esta camada, levando a um lento particionamento para a corrente sanguínea. Quando aplicado no período da manhã, o gel mimetiza as concentrações séricas fisiológicas da TST (ČEPONIS *et al.*, 2017).

Após a aplicação nos braços, ombros e abdômen, aproximadamente 9 a 14% da TST torna-se biodisponível (PFEIL & DOBS, 2008). As taxas de absorção variam de acordo com o local de aplicação do gel e diferenças estruturais da pele (BASARIA, 2014). Alterações nos níveis séricos de TST também ocorrem durante a prática de exercícios físicos e com trocas da temperatura da pele. Estes eventos alteram o fluxo sanguíneo dérmico, resultando em um aumento da absorção da TST e, conseqüente, dos seus níveis séricos (ČEPONIS *et al.*, 2017). Embora o local de aplicação do gel afete a farmacocinética da TST, mesmo para aplicações de um gel a 1,62% na área

abdominal, onde há perda de 30 a 40% de biodisponibilidade, níveis séricos de TST eugonadais podem ser alcançados (MILLER *et al.*, 2011).

Diferentes tipos de géis já foram aprovados pela agência reguladora norte-americana (FDA) para serem usados clinicamente na reposição hormonal. Considerando-se que é a forma farmacêutica com maior número de exemplares no mercado, detalhes de cada preparação são apresentados a seguir.

5.6.2.3.1 Androgel®

O Androgel® foi a primeira formulação em gel disponível no mercado em 2000. A preparação original continha 1% de TST, porém, atualmente encontra-se disponível uma nova versão com 1,62% do fármaco (HADGRAFT & LANE, 2015). De acordo com a bula do medicamento, os excipientes utilizados incluem Carbomer 980 (agente emulsificante/modificador de reologia), miristato de isopropila (emoliente/agente solubilizante), etanol 96% (agente solubilizante/promotor de absorção), hidróxido de sódio (estabilizador de pH) e água purificada (ROWE *et al.*, 2009). A dose diária recomendada para a formulação contendo 1% de TST é de 50 mg, já para a formulação contendo 1,62%, esta dose é de 40,5 mg (HADGRAFT & LANE, 2015). Recomenda-se a aplicação destas formulações durante o período matutino, pelas razões já expostas. Os dispositivos de aplicação do gel a 1,62% incluem bombas com dose calibrada, as quais fornecem 20,25 mg de TST por atuação e sachês de dose unitária contendo 20,25 ou 40,5 mg de TST. Para os géis contendo 1%, as bombas de dose calibrada fornecem 12,5 mg de TST e os sachês de dose unitária 25 e 50 mg (SHOSKES *et al.*, 2016).

Para o gel a 1%, os locais de aplicação incluem os ombros, parte superior do braço e o abdômen. Já para o gel a 1,62%, os locais de aplicação incluem apenas os ombros e braços, e não o abdômen (SHOSKES *et al.*, 2016).

Em um estudo cruzado realizado por Wang *et al.* (1999), que considerou 9 indivíduos tratados com Androgel® 1% por 14 dias, observou-se que os níveis séricos da TST atingem o estado estacionário entre 48 e 72 h após a primeira aplicação. Os pacientes aplicaram doses de 25 mg no mesmo local (braço e ombro esquerdo) ou em locais distintos (braços e ombros esquerdos e direitos, porções direita e esquerda do abdômen). Os valores médios de área sob a curva (ASC) não foram significativamente diferentes para o gel aplicado em diferentes locais *versus* o gel

aplicado repetidamente em um único local. Os autores observaram uma biodisponibilidade entre 9 a 14%.

Os efeitos adversos mais comuns associados ao uso de Androgel® 1% incluem acne (incidência de 1 a 8%) e reações no local de aplicação (incidência de 3 a 5%). Por outro lado, para o gel Androgel® contendo 1,62% de TST, as reações adversas mais comuns incluem o aumento do nível de PSA, o qual representa um parâmetro contínuo diretamente relacionado à probabilidade de câncer de próstata (CORONA *et al.*, 2020). A bula do medicamento inclui também informações a respeito de um estudo multifásico de 364 dias com 234 homens hipogonadais, o qual observou uma incidência de 11,1% no aumento do nível de PSA. Todos os outros efeitos adversos relatados para esta formulação foram inferiores a 3%.

5.6.2.3.2 Testim®

Testim® foi o segundo gel de TST inserido no mercado em 2003 (SHOSKES *et al.*, 2016). Além da TST, é composto por pentadecalactona (promotor de absorção), carbopol (modificador de reologia), acrilatos (formador de camada matricial), propilenoglicol (solubilizante e umectante), glicerina (emoliente e umectante), polietilenoglicol (cosolvente), etanol 74% (promotor de absorção) e trometamina (antiinflamatório não esteroideal/reduz irritação local) (ROWE *et al.*, 2009). O gel é fornecido em tubos com doses unitárias contendo 50 mg de TST cada. A dose inicial recomendada é de 50 mg, aplicada uma vez ao dia, pela manhã, nos ombros ou braços, com a possibilidade de duplicá-la (SHOSKES *et al.*, 2016).

Um estudo cruzado randomizado, aberto e bidirecional realizado por Marbury *et al.* (2002), que analisou 29 indivíduos masculinos hipogonadais, comparou a farmacocinética do Testim® frente ao Androgel®. As duas formulações foram aplicadas considerando-se um intervalo de 7 dias e a dose administrada de ambas formulações foi de 50 mg. Para o gel Testim®, a C_{max} média obtida foi de 480 ng/dL enquanto que, para o Androgel®, foi de 368 ng/dL. A área sob a curva média (ASC_{0-24}) também foi maior para o gel Testim® (5864,5 *versus* 4499,1 ng*h/dL). O gel Testim® e o Androgel® não foram bioequivalentes.

Um outro estudo multicêntrico, randomizado, realizado por McNicholas *et al.* (2002) avaliou 208 pacientes hipogonadais por um período de 90 dias com o objetivo de comparar duas doses (50 e 100 mg/dia) do gel Testim® e do adesivo Andropatch®

(aplicação de dois adesivos com 2,5 mg de TST cada). O gel resultou em perfis farmacocinéticos mais favoráveis do que o adesivo, além de produzir uma redução significativa da gordura corporal e melhora na função sexual.

5.6.2.3.3 Fortesta®

Um terceiro gel, o Fortesta®, foi aprovado em 2010. Essa formulação possui em sua composição 2% de TST, em que o ácido oleico foi selecionado como promotor de absorção. Diferentemente dos demais géis, a aplicação do Fortesta® é realizada na parte frontal e interna da coxa, e não na parte superior do corpo (SHOSKES *et al.*, 2016). Conforme consta na bula do medicamento, o dispositivo para aplicação do gel é uma bomba calibrada que fornece 10 mg de TST por atuação.

A dose recomendada é de 40 mg por dia, no período da manhã. A dose pode ser ajustada de acordo com a necessidade de cada paciente, sendo que o intervalo de dosagens é de 10 a 70 mg (SHOSKES *et al.*, 2016).

Em um estudo multicêntrico aberto realizado por Dobs *et al.* (2012) com 129 homens hipogonádicos, por 90 dias, o objetivo foi avaliar a farmacocinética e segurança do Fortesta®. A dose inicial foi de 40 mg por dia, sendo permitido ajuste no decorrer do estudo. 77,5% dos pacientes obtiveram níveis séricos de TST após 90 dias de tratamento. A TST alcançou uma concentração plasmática máxima entre 2 a 4 h após a aplicação. Efeitos adversos relacionados ao tratamento foram observados em 3 pacientes, os quais incluíram secura na pele, erupção cutânea no local de aplicação e diarreia.

5.6.2.3.4 Vogelxo®

Vogelxo®, um gel lançado em 2014, contém diversos promotores de absorção, incluindo adipato de diisopropila, laurato de metila e álcool oleílico. O Vogelxo® está disponível na concentração de 1%. Os dispositivos dosadores incluem bombas de doses calibradas, que fornecem 12,5 mg de TST por atuação e tubos ou sachês de dose única contendo 50 mg de TST (SWERDLOFF *et al.*, 2015).

De acordo com a bula do medicamento, a dose recomendada para início da terapia é de 50 mg por dia, aplicados no período da manhã, nos ombros ou braços. Os ajustes de dose são realizados com base na dosagem sérica de TST 14 dias após o início do tratamento, podendo ser utilizado até 100 mg por dia. Há variações

significativas na biodisponibilidade do medicamento, tanto intra- quanto interindividual (SWERDLOFF *et al.*, 2015). As diferenças estruturais da pele de cada indivíduo explicariam essas variações (ČEPONIS *et al.*, 2017).

Os níveis séricos de DHT tendem a aumentar devido a presença da enzima 5- α -redutase, presente em grande quantidade na pele (PFEIL & DOBS, 2008). Como o DHT é o principal androgênio na próstata, podem ocorrer efeitos estimulantes no crescimento deste tecido. Embora a proporção sérica de DHT e TST seja aumentada após aplicação de géis de TST, não existem dados mostrando a associação entre níveis mais altos de DHT e efeitos adversos na hiperplasia prostática ou câncer de próstata (ČEPONIS *et al.*, 2017).

Outra preocupação quanto ao uso de géis transdérmicos é a transferência involuntária através do contato corpo a corpo, principalmente para mulheres e crianças, que apresentam concentrações baixas deste hormônio. É necessário que o paciente seja orientado quanto à correta higienização das mãos após a aplicação e, se possível, aplicar a formulação em regiões protegidas (ČEPONIS *et al.*, 2017).

5.6.2.3.5 Testavan®

Como forma de superar os riscos associados à transferência da TST pelo contato com a pele de pacientes que utilizam este tipo de formulação, foi desenvolvido o gel Testavan®. Este medicamento possui, em sua composição, um veículo hidroalcolico, além de uma combinação de solventes voláteis. Estes solventes retardam a cristalização do ativo e promovem uma fluidização dos lipídios intercelulares da pele, facilitando a absorção do ativo (WILLIAMSON, 2019). A dose recomendada para início do tratamento com Testavan® 2% é de 23 mg por dia, podendo aumentar para 46 e 69, caso necessário (EFROS *et al.*, 2016).

Williamson (2019) relatou ainda que o Testavan® 2% demonstrou maior biodisponibilidade frente o gel AndroGel® 1% (OLSSON *et al.*, 2014). O gel apresentou picos de absorção 2-4 h após a aplicação. A absorção do ativo ocorre de forma decrescente até completarem 12 h após aplicação, mimetizando o comportamento da TST endógena (CUNNINGHAM *et al.*, 2017; WILLIAMSON, 2019).

Outra vantagem que se observa para o Testavan® é seu dispositivo de aplicação, que permite administrar o medicamento sem espalhar com as mãos. O gel

pode ser aplicado na parte superior dos braços e nos ombros, no mesmo horário, todos os dias e, preferencialmente, pela manhã (WILLIAMSON, 2019).

5.6.2.4 *Formulação líquida transdérmica*

Uma preparação líquida de TST foi aprovada pela FDA em 2010. Trata-se da formulação conhecida como Axiron[®], disponível apenas nos Estados Unidos e que apresenta em sua composição promotores de absorção tais como salicilato de octila, etanol e isopropanol (CORONA *et al.*, 2018). A aplicação desta formulação é realizada exclusivamente nas axilas através de uma bomba de dose calibrada que fornece 30 mg por atuação, evitando que o paciente utilize as mãos. Não é recomendada a aplicação em outras partes do corpo. A dose sugerida para início do tratamento é de 60 mg por dia, aplicando-se 30 mg em cada axila, preferencialmente durante a manhã. Os ajustes de dose devem ser realizados com base na dosagem sérica de TST 14 dias após o início do tratamento, realizados de 2 a 8 h após a última aplicação (SHOSKES *et al.*, 2016). De acordo com a bula do medicamento, estes ajustes podem ser realizados até o alcance da dose máxima diária de 120 mg.

Em um estudo multicêntrico aberto realizado por Wang *et al.* (2011), com 138 pacientes hipogonádicos, avaliou-se a farmacocinética e efetividade da formulação Axiron[®]. O estudo foi realizado durante 120 dias, onde os pacientes receberam doses de 60 mg por dia. A faixa fisiológica de TST sérica foi definida como 300 a 1050 ng/dL e o ajuste de dose foi permitido nos dias 45 e 90 para manter os níveis séricos de alguns pacientes dentro da faixa fisiológica. No dia 15, todos os indivíduos (n = 135) estavam recebendo 60 mg por dia e a concentração média de TST sérica foi de 456 ng/dL, com concentrações mínima e máxima de 257 e 743 ng/dL, respectivamente. No dia 120, 84,1% dos pacientes estavam com concentrações médias na faixa fisiológica. Neste momento, 10 pacientes estavam recebendo 120 mg, 25 pacientes recebiam 90 mg, 97 pacientes ainda continuavam a receber 60 mg e 3 pacientes haviam diminuído as doses para 30 mg. Os pacientes relataram melhorias significativas na função sexual, saúde física e mental. Os efeitos adversos mais comumente observados foram irritação (7%) e/ou eritema no local de aplicação (5%), aumento do hematócrito (4%) e nasofaringite (4%). De forma geral, a formulação Axiron[®] foi bem tolerada pelos pacientes e possibilitou o alcance de níveis terapêuticos com ajuste de dose adequado. Como o Axiron[®] possui um dispositivo para aplicação

que impede o contato com a formulação, reduz o risco de contaminação pelo contato, o que seria uma vantagem importante deste sistema.

5.6.2.5 *Spray de testosterona*

Formulações em *spray* contendo uma solução de TST, promotores de absorção e polímeros encontram-se em fase de testes (LU *et al.*, 2013; UDEDIBIA & KAMINETSKY, 2014). A solução é formulada de modo que o componente volátil evapore, deixando altas concentrações de fármaco no sítio de aplicação, o que favorece a absorção pela pele (LEICHTNAM *et al.*, 2006). Foi criado com o propósito de superar a oclusão e irritação à pele no local de aplicação dos adesivos e géis, e para aumentar a absorção (YAPAR & INAL, 2014).

De acordo com a empresa *Transdermal Delivery Solutions Corp.* (Palm Beach Gardens, FL, USA), que desenvolveu o *spray* de TST conhecido como Testagen™ TDS, espera-se também que a formulação reduza a transferência através do contato uma vez que proporciona uma rápida absorção do ativo.

5.6.3 Vantagens da Administração Transdérmica

Embora as várias formulações transdérmicas de TST apresentem vantagens e desvantagens entre si, uma vantagem comum a todos estes sistemas, frente a formulações orais, é o alcance da circulação sanguínea sem necessidade de passar pelo metabolismo de primeira passagem. Isso torna possível a administração de pequenas doses, suficientes para manter os níveis séricos de TST na faixa fisiológica (LEICHTNAM *et al.*, 2006; WYNIA & KAMINETSKY, 2015).

Devido à natureza do tecido cutâneo e o conhecimento da farmacocinética de cada uma das formulações, é possível ajustar a farmacoterapia de modo que se mimetize os níveis de TST secretados em indivíduos saudáveis ao longo do dia (LEICHTNAM *et al.*, 2006).

Os sistemas transdérmicos não invasivos (ex.: géis, soluções, cremes) representam uma alternativa indolor para o tratamento do hipogonadismo, fazendo que esses sistemas sejam utilizados preferencialmente em relação às formulações injetáveis tradicionais (SILVA *et al.*, 2010). A falta de adesão ao tratamento é um dos principais fatores que leva à falha terapêutica. Portanto, garantir que o paciente entenda a importância e se sinta confortável com o tratamento é fundamental para obter sucesso terapêutico (WYNIA & KAMINETSKY, 2015).

5.6.4 Desvantagens da Administração Transdérmica

A terapia de reposição hormonal com TST inclui diversas modalidades terapêuticas, vias de administração e modificações químicas na molécula de TST. Logo, as formulações apresentarão efeitos adversos distintos atrelados a estas modificações ou vias de administração (SHOSKES *et al.*, 2016 ; WILLIAMSON, 2019) (Quadro 4).

Os adesivos interagem com uma área de pele relativamente menor que os géis e seu tamanho reduzido também limita a quantidade de fármaco que pode ser incorporada (RONDE, 2009). Para os adesivos escrotais, algumas limitações foram identificadas logo que estes dispositivos foram lançados no mercado. A região gonadal (bolsa escrotal) deve apresentar um tamanho adequado, já que o adesivo deve cobrir uma área entre 40 e 60 cm² (NIESCHLAG *et al.*, 2004). Como alguns pacientes com hipogonadismo não tem os órgãos sexuais plenamente desenvolvidos, podem apresentar problemas durante a utilização destes dispositivos (BAGATELL & BREMNER, 1996; ČEPONIS *et al.*, 2017). Além disto, pacientes relataram irritação na região da aplicação, e falta de aderência devido a necessidade constante de depilação (ČEPONIS *et al.*, 2017).

Assim como os adesivos escrotais, os adesivos não-escrotais também apresentaram reações adversas como irritação da pele, prurido, formação de bolhas e eritema, porém, estas reações estão relacionadas aos promotores de absorção utilizados bem como região de aplicação (WYNIA & KAMINETSKY, 2015).

Um cuidado que se deve considerar ao utilizar os géis contendo TST e que pode se traduzir em desvantagem é a possibilidade de transferência através do contato pele-pele. Tal preocupação torna-se ainda maior quando considerada a transferência deste hormônio para mulheres e crianças, que apresentam concentrações séricas endógenas baixas de TST (ČEPONIS *et al.*, 2017).

Um estudo realizado por Ronde (2009) relata casos de hiperandrogenismo em mulheres e crianças decorrentes da transferência por contato com seus parceiros e pais. Williamson (2019) também menciona o risco de desenvolvimento precoce da puberdade em crianças expostas a formulações contendo TST.

Tal preocupação levou as autoridades dos Estados Unidos a exigir que as embalagens destes medicamentos contenham um aviso para que os pacientes lavem

as mãos após a aplicação e optem pela aplicação em locais cobertos por roupas a fim de minimizar a transferência para outras pessoas (SHOSKES *et al.*, 2016). Além disso, como forma de superar esta dificuldade, foram lançados no mercado a solução de TST Axiron® que se destina à aplicação na área das axilas e o gel intranasal Natesto®, reduzindo as chances de transferência (LEICHTNAM *et al.*, 2006; WANG *et al.*, 2011).

O *spray* de TST, que encontra-se em fase testes, promete também reduzir o risco de transferência, uma vez que a absorção do ativo deve ocorrer de maneira rápida (UDEDIBIA & KAMINETSKY, 2014).

Outra característica das formulações transdérmicas pode ser um aumento ou redução nos níveis séricos de TST devido às diferenças estruturais da pele de cada indivíduo, como o grau de hidratação, espessura, limpeza da pele, concentração de lipídios, número de folículos pilosos, função das glândulas sudoríparas, etnia, pH da superfície da pele, integridade do estrato córneo e alterações no fluxo sanguíneo dérmico desencadeada por exercício físico e trocas na temperatura da pele. Todos estes fatores provocam variações significativas na biodisponibilidade destes medicamentos, impondo desafios na previsão da eficácia e determinação de uma dose adequada (WOKOVICH *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2010; ČEPONIS *et al.*, 2017).

Quadro 4. Comparação entre diferentes formulações contendo TST

Formulação de TST	Dose inicial	Perfil farmacocinético	Vantagens	Desvantagens	Efeitos adversos relacionados à formulação
TST Subdérmica	150-450mg a cada 3-6 meses	Pico sérico em 1 mês e $t_{1/2}$ de 2,5 meses	Baixa frequência de administração, não possui potencial de transferência	Necessita incisão cirúrgica e anestesia local	Fibrose, sangramento e infecções no sítio de aplicação, extrusão da pastilha
TST Enantato IM	50-450 mg a cada 2-4 semanas	Pico supraterapêutico de TST em 36-48 h após aplicação e subterapêuticos em 3-4 semanas	Menor frequência de administração	Flutuações no humor e libido	Inflamação e dor no local de aplicação

(continuação)

Quadro 4. Comparação entre diferentes formulações contendo TST

Formulação de TST	Dose inicial	Perfil farmacocinético	Vantagens	Desvantagens	Efeitos adversos relacionados à formulação
TST Cipionato IM	50-400mg a cada 2-4 semanas	Pico supraterapêutico de TST em 4-5 dias após a aplicação e subterapêuticos após 14 dias	Menor frequência de administração	Flutuações no humor e libido; deve ser evitado em caso de alergia à soja	Inflamação e dor no local de aplicação
TST Propionato IM	50 mg a cada 2-3 dias	$t_{1/2}$ de 19 h	Doses fracionadas	Flutuação nos níveis de TST	Inflamação e dor no local de aplicação
TST Undecanoato IM	750 mg na primeira dose, 750 mg 4 semanas depois, 750 após 10 semanas	Pico sérico de TST no dia 7 e concentrações subterapêuticas após 10 semanas	Menor frequência de administração de todas as formulações IM	Necessidade de monitorar o paciente 30 min após a dose	Microembolia gordurosa nos pulmões, anafilaxia, inflamação e dor no local de aplicação
TST Undecanoato oral	1 cápsula contendo 25 mg de TST 4 vezes ao dia	Picos 2-6 horas após administração	Administração oral sem causar hepatotoxicidade	Alta frequência de administração e flutuações nos níveis séricos de TST	Distúrbios gastrointestinais e náuseas
Adesivo Escrotal	5, 10 ou 15 mg por dia	Picos 2-4 h após a aplicação	Administração indolor; mimetiza ritmo circadiano fisiológico; fácil aplicação	Restrito a pacientes com hipogonadismo pós-puberal	Irritações na pele do escroto
Adesivo não-escrotal	2 a 5 mg por dia aplicados à noite	Nas primeiras 12 h, 60% da TST é liberada	Administração indolor; mimetiza ritmo circadiano fisiológico; fácil aplicação	Interferência do sítio de aplicação; alterações nos níveis séricos de TST não dependentes do tempo	Irritação da pele, prurido, formação de bolhas e eritema
Gel AndroGel®	50 mg (1% de TST) e 40,5 mg (1,62% de TST), aplicados pela manhã	Pico sérico 16-22 h após aplicação	Administração indolor; diversas áreas para aplicação	Risco de transferência para outros indivíduos	Aumento das concentrações de PSA, acne, reações no local de aplicação

(continuação)

Quadro 4. Comparação entre diferentes formulações contendo TST

Formulação de TST	Dose inicial	Perfil farmacocinético	Vantagens	Desvantagens	Efeitos adversos relacionados à formulação
Gel Testim®	50 mg aplicados pela manhã	Pico sérico 24 h após aplicação	Administração indolor; diversas áreas para aplicação	Risco de transferência para outros indivíduos	Reações no local de aplicação
Gel Fortesta®	40 mg aplicados pela manhã	Pico sérico 2-4 h após aplicação	Administração indolor; bomba de dose calibrada permite ajuste de 10 em 10 mg	Risco de transferência para outros indivíduos	Reações no local de aplicação
Gel Vogelxo®	50 mg aplicados uma vez ao dia no mesmo horário	Absorção contínua durante o período de 24 h	Administração indolor	Risco de transferência para outros indivíduos	Reações no local de aplicação
Gel Testavan®	23 mg por dia aplicados preferencialmente pela manhã	Picos de absorção 2-4 h após aplicação	Administração indolor; dispositivo para aplicação	Risco de transferência para outros indivíduos	Acne, dor de cabeça, instabilidade emocional
Gel Intranasal Natesto®	11 mg (5,5 mg em cada narina) 3 vezes ao dia	Picos séricos 40 min após aplicação; ; $t_{1/2}$ = 10-100 min	Administração não invasiva; evita transferência para outros indivíduos	Irritação nasal; frequência de administração	Rinorréia, sangramentos nasais, desconforto nasal
Solução TST Axiron®	60 mg (30 mg em cada axila) aplicados pela manhã	Picos séricos 2-4 h após a aplicação e permanece em concentrações terapêuticas durante 24 h	Utilização de um dispositivo que diminui risco de transferência para outros indivíduos	Risco de transferência para outros indivíduos	Irritação no local de aplicação, nasofaringite
TST Bucal Striant®	1 comprimido (30 mg) aplicado a cada 12 horas	Pico sérico após 10-12h; queda nas concentrações 2-4 h após retirada do comprimido	Mimetiza ritmo circadiano; rápida reversão após retirada do medicamento	Necessidade de administração duas vezes ao dia	Irritação na gengiva, gengivite, desordens do paladar

IM=intramuscular; $t_{1/2}$ = tempo de meia-vida;Fonte: Shoskes *et al.* (2016), Williamson (2019).

5.8 OUTROS SISTEMAS DIFERENCIADOS DE ADMINISTRAÇÃO

Com o objetivo de superar as dificuldades e limitações das formulações de TST já existentes, diversas outras rotas de administração estão sendo exploradas a fim de proporcionar melhores resultados terapêuticos e perfil de efeitos adversos (SHOSKES *et al.*, 2016). Dentre estas opções, podem-se citar as formulações para as vias transbucal, nasal e pulmonar.

5.8.1 Administração Transbucal

A administração de fármacos pela via transbucal oferece algumas vantagens frente às demais formulações disponíveis para o tratamento de reposição hormonal com TST. A mucosa bucal é altamente vascularizada, permitindo que o fármaco seja absorvido diretamente para a circulação sistêmica, evitando assim o metabolismo de primeira passagem (ZHANG *et al.*, 2002; WYNIA & KAMINETSKY, 2015).

Por outro lado, tem como limitação a absorção variável de fármacos hidrofóbicos, como é o caso da TST. Isto pode ser superado através da utilização de sistemas bioadesivos, que prolongam o tempo de permanência da formulação na cavidade bucal, aumentando a quantidade absorvida (LEICHTNAM *et al.*, 2006).

Em 2003, o primeiro sistema de administração transbucal, conhecido como Striant[®], foi disponibilizado no mercado (SHOSKES *et al.*, 2016). Trata-se de um comprimido bioadesivo contendo 30 mg de TST com liberação sustentada. O comprimido possui 9 mm de diâmetro e é inserido na gengiva do paciente. Como a liberação acontece de forma lenta, permite que a absorção da TST ocorra através da mucosa gengival e bochecha. Uma vez aplicado, o comprimido eleva os níveis séricos de TST para a faixa fisiológica por até 12 h. Assim, duas administrações diárias são suficientes (LEICHTNAM *et al.*, 2006).

O pico sérico de TST ocorre em 10-12 h, observando-se queda das concentrações 2-4 h após a remoção do comprimido (SHOSKES *et al.*, 2016).

A ingestão de alimentos e consumo de bebidas parece não afetar a absorção (WYNIA & KAMINETSKY, 2015).

Em geral, a administração transbucal da TST é bem tolerada pelos pacientes. Os efeitos adversos mais comuns incluem irritação da mucosa bucal ou gengiva (9%), gosto amargo (4,1%), dor nas gengivas (3,1%), sensibilidade gengival (3,1%), dor de

cabeça (3,1%), edema gengival (2%) e adulteração do paladar (2%) (WYNIA & KAMINETSKY, 2015).

5.8.2 Administração Intranasal

Interessantemente, em 2014, foi aprovado o gel Natesto[®] pela FDA, o qual é liberado intranasalmente. No homem, a área da mucosa nasal tem uma área de aproximadamente 150 cm² e há uma densa rede de vasos sanguíneos que permite uma eficiente absorção de fármacos, evitando o metabolismo de primeira passagem (LEICHTNAM *et al.*, 2006). O Natesto[®] possui uma bomba de dose calibrada que fornece 5,5 mg de TST por atuação. A dose recomendada é de 11 mg (duas atuações, uma em cada narina), 3 vezes ao dia, totalizando 33 mg. As doses devem ser separadas por intervalos entre 6-8 h. A concentração máxima é atingida 40 min após aplicação e o tempo de meia-vida é de 10-100 min (SHOSKES *et al.*, 2016).

5.8.3 Administração Pulmonar

A administração pulmonar permite que os princípios ativos cheguem à circulação sistêmica sem que sofram metabolismo hepático de primeira passagem. No entanto, uma terapia de inalação eficaz e de liberação lenta requer que o mecanismo de depuração natural dos pulmões também seja evitado (LEICHTNAM *et al.*, 2006). Por conta disto, a tecnologia conhecida como AERx[®] utiliza partículas de baixa densidade, porosas, de grande tamanho e compostas por 50:50 TST e poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (LEICHTNAM *et al.*, 2006). O sistema AERx (Aradigm Corporation, Hayward, Califórnia) é um dispositivo controlado desenvolvido para a administração pulmonar de medicamentos, via inalação oral. A formulação encontra-se em um estado líquido, na forma de aerossol. Este sistema tem sido utilizado para a liberação pulmonar de inúmeros compostos, incluindo insulina, morfina e rhDNase (FARR *et al.*, 2000).

Quando testado em ratos, este sistema contendo TST permitiu uma entrega altamente eficiente e prolongada de TST, garantindo níveis fisiológicos do hormônio por 12 a 24 h (LEICHTNAM *et al.*, 2006). Essa tecnologia representa um sistema de entrega promissor, entretanto, estudos adicionais ainda são necessários.

5.9 RISCOS ASSOCIADOS À TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL COM TESTOSTERONA

Conforme já relatado, os derivados alquilados da TST (com exceção do undecanoato de TST) estão relacionados a aumento de hepatotoxicidade, portanto, não são mais indicados (LORIMIER *et al.*, 1965; CORONA *et al.*, 2018).

Embora as formulações contendo TST em sua composição apresentem vantagens e desvantagens entre si, todas visam o aumento dos níveis séricos de TST, que pode também ocasionar desfechos negativos (NIESCHLAG & BEHRE, 2004).

As preocupações mais frequentes em relação à terapia de reposição hormonal com TST é o desenvolvimento de cânceres de próstata, eventos cardiovasculares e aumento patológico do hematócrito (CORONA *et al.*, 2018). Tais aspectos serão detalhadamente analisados nas seções a seguir.

5.9.1 Câncer de Próstata

A próstata é um órgão andrógeno-dependente e sensível às concentrações de TST. Os androgênios modulam o crescimento e diferenciação desta glândula direta ou indiretamente (FILHO *et al.*, 2014).

A segurança da próstata frente à administração de TST continua sendo uma das questões controversas mais importantes da terapia de reposição hormonal com TST, uma vez que, historicamente, o câncer de próstata (CP) tem sido associado a um aumento da androgenicidade (CORONA *et al.*, 2017).

A hipótese androgênica suporta a idéia de que altas concentrações de TST sérica, tanto natural quanto exógena, são responsáveis pelo desenvolvimento de CP e pelo rápido crescimento da glândula, enquanto baixas concentrações atuam protegendo a próstata (MORGENTALER & TRAISH, 2018). Esta hipótese foi anulada após alguns estudos demonstrarem que mesmo indivíduos com baixas concentrações de TST, baixas concentrações de PSA e exame de toque retal sem alterações, poderiam ser portadores de CP (MORGENTALER *et al.*, 1996; MORGENTALER & RHODEN, 2006).

Muitas evidências publicadas nas duas últimas décadas esclareceram substancialmente o papel da TST na regulação do crescimento e diferenciação da próstata (CORONA *et al.*, 2011; VIGNOZZI *et al.*, 2012; CORONA *et al.*, 2014; VIGNOZZI *et al.*, 2014; PASTUSZAK *et al.*, 2016; CORONA *et al.*, 2017).

Em sua análise, Boyle *et al.* (2016) reuniram dados mundiais de 20 estudos prospectivos, incluindo 5.623 casos de CP e 14.604 casos controle, tendo acompanhamento médio de 10 anos. Observou-se um risco relativo para o desenvolvimento de CP de 0,99 (0,96-1,02) para um aumento de 5 nmol/L na concentração sérica de TST. A partir destes dados, foi demonstrado que a dependência de TST para o crescimento da próstata é evidente apenas em condições hipogonadais, mas não em condições eugonadais. De fato, de acordo com a “hipótese de saturação” proposta por Morgentaler & Traish (2009), os receptores da próstata humana seriam “saturados” pelos andrógenos circulantes e, portanto, insensíveis ao aumento adicional de TST.

Estudos *in vitro* demonstram que a proliferação de células da próstata aumenta em baixas concentrações de TST, porém, em concentrações mais elevadas, mesmo com aumentos logarítmicos, não há incrementos sobre a proliferação celular (CORONA *et al.*, 2011). Esta observação pode explicar o efeito positivo da terapia de privação de andrógenos em casos de CP sensível à andrógenos avançado e a possível recorrência à medida que os níveis de androgênio normalizam após o tratamento (CORONA *et al.*, 2017).

De acordo com meta-análises realizadas, como esperado, o início da terapia de reposição hormonal aumentou significativamente os níveis de PSA e/ou volume prostático a curto prazo em homens hipogonadais. Todavia, considerando-se o escore internacional de sintomas da próstata (IPSS), não foi observado um aumento do risco, níveis anormais de PSA não foram encontrados ou qualquer relação com o desenvolvimento de CP (CALOF *et al.*, 2005; BALSELLS *et al.*, 2010; CUI & ZHANG, 2013; CUI *et al.*, 2014; KANG & LI, 2015; BOYLE *et al.*, 2016; GUO *et al.*, 2016; CORONA *et al.*, 2017).

5.9.2 Eventos Cardiovasculares

Alguns estudos relatam que, com o aumento dos níveis séricos de TST, há redução da produção de HDL e, ao mesmo tempo, aumento de LDL e VLDL, o que poderia ser relacionado com eventos cardiovasculares (CUNNINGHAM *et al.*, 2011; FILHO *et al.*, 2014).

A associação da terapia de reposição hormonal e aumento do risco de eventos cardiovasculares recebeu maior atenção desde a publicação de um estudo realizado

por Basaria *et al.* (2010), o qual teve que ser interrompido devido ao aumento da frequência de eventos cardiovasculares nos participantes. Os participantes deste estudo, todos do sexo masculino, tinham mais de 65 anos e apresentavam alta prevalência de doença cardiovascular antes do início do tratamento. A razão para o aumento das taxas de eventos cardiovasculares, bem como a existência de uma relação entre estes eventos e a terapia de reposição hormonal permanecem incertos (NIGRO & CHRIST-CRAIN, 2012). Somado a isto, outros estudos publicados no final de 2013 e início de 2014 (FINKLE *et al.*, 2014; VIGEN *et al.*, 2014) também sustentam a hipótese de que a terapia de reposição hormonal aumenta o risco de eventos cardiovasculares como ataques cardíacos e derrames. Embora esses estudos apresentassem muitas falhas devido ao seu *design* retrospectivo e pouca informação nos bancos de dados, receberam muita atenção da mídia leiga, incluindo o *The New York Times* (CORONA *et al.*, 2017). Tal preocupação fez com que a FDA e a *Canada Health* emitissem uma declaração de alerta sobre o possível risco de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) quando medicamentos à base de TST são considerados (GLUECK *et al.*, 2017; LORIGO *et al.*, 2019).

Diversos estudos clínicos e epidemiológicos desafiam a ideia de que o aumento sérico de TST está relacionado com o aumento do risco de DCV (CORONA *et al.*, 2017; CORONA *et al.*, 2018; HILDRETH *et al.*, 2018; LORIGO *et al.*, 2019).

De fato, observou-se que homens com DCV apresentavam baixas concentrações de TST. Além disso, a prevalência de DCV aumenta em homens mais velhos, quando a produção de TST diminui (LORIGO *et al.*, 2019).

Há ainda estudos que demonstram que homens com diabetes mellitus do tipo 2, aterosclerose, dislipidemia, pressão alta, síndrome metabólica e obesidade apresentam baixas concentrações séricas de TST (DING *et al.*, 2006; CORONA *et al.*, 2011; CORONA *et al.*, 2013; BRAND *et al.*, 2014).

Cai *et al.* (2014) sugerem que a terapia de reposição hormonal pode melhorar o controle glicêmico e reduzir as concentrações de triglicerídeos em homens diabéticos (tipo II) que possuem hipogonadismo. Essas observações sugerem que esse hormônio tem efeitos benéficos no sistema cardiovascular masculino. No entanto, ainda não está claro se suas ações estão envolvidas na proteção da saúde cardiovascular e/ou na estabilização das DCV já estabelecidas (LORIGO *et al.*, 2019).

Cheetham *et al.* (2017), por sua vez, publicaram um estudo observacional onde foram considerados 44.335 pacientes do sexo masculino que foram diagnosticados com deficiência de TST entre 1 de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2010. Destes, 8.808 homens foram tratados com medicamentos à base de TST, enquanto 35.527 nunca receberam tratamento. Entre os homens hipogonadais, aqueles que receberam a terapia de reposição hormonal apresentaram menor risco de desenvolver DCV em um acompanhamento durante 3,4 anos. Apesar de seus pontos fortes, os estudos observacionais apresentam limitações importantes, incluindo: seleção, informação e vieses confusos (CORONA *et al.*, 2017).

Ainda, em um estudo realizado por Sharma *et al.* (2015) foi observado que as taxas de mortalidade e infarto do miocárdio reduziram em homens cujos níveis séricos de TST normalizaram com a reposição em relação àqueles cujos níveis de TST continuaram persistentemente baixos (mesmo com a terapia) e em homens não tratados.

Corona *et al.* (2017) ressaltam que as revisões sistemáticas e metanálises são frequentemente consideradas o nível mais alto de evidência para avaliar intervenções na área da saúde e é uma ferramenta muito útil para abordar questões sobre as quais várias fontes de dados são conflituosas. Entretanto, é importante reconhecer que todos os estudos disponíveis incluídos nas metanálises possuem duração relativamente curta, com duração de, no máximo, três anos. Portanto, embora não exista uma relação clara entre a terapia de reposição hormonal com TST e o risco de desenvolvimento de DCV a curto prazo, carece de informações sobre os possíveis efeitos a longo prazo.

5.9.3 Policitemia

O aumento do número de células sanguíneas é uma complicação associada à terapia de reposição hormonal com TST considerando a relação deste hormônio com a produção de células sanguíneas. A policitemia deve ser levada em consideração já que valores de hematócrito acima de 51% podem representar um exponencial aumento na viscosidade sanguínea e na resistência periférica total, o que pode acarretar em aumento da pressão arterial sistêmica e contribuir para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos (FILHO *et al.*, 2014).

Corona *et al.* (2018) avaliaram três meta-análises, as quais revelaram que todos os indivíduos tratados com TST tiveram uma probabilidade 3-4 vezes maior do que os do grupo placebo em desenvolver um hematócrito elevado (CALOF *et al.*, 2005; BALSELLS *et al.*, 2010; CORONA *et al.*, 2015). Curiosamente, em outro estudo com homens hipogonadais tratados com preparações transdérmicas, não se observou aumento do hematócrito (CORONA *et al.*, 2015).

O significado clínico deste aumento no hematócrito não é claro (FILHO *et al.*, 2014), entretanto Glueck *et al.* (2017) alerta para a necessidade de monitoramento deste parâmetro, principalmente em homens que já apresentam problemas de coagulação como a trombofilia. Ainda, estes autores sugerem a realização de exames complementares para avaliar a função coagulação anteriormente ao início da terapia de reposição hormonal. Sugere-se que a administração de TST não deva ser iniciada em homens com trombofilia devido ao alto risco de tromboembolismo venoso.

5.10 ABUSO DE FORMULAÇÕES CONTENDO TESTOSTERONA

O uso de esteróides anabolizantes, que inclui a TST, seus derivados sintéticos e moduladores seletivos de receptores andrógenos, tem crescido substancialmente nas últimas décadas. A utilização destas substâncias não é comum apenas entre atletas que as utilizam para fins ergogênicos, como também entre indivíduos que procuram melhorar a imagem de seus corpos (MULLEN *et al.*, 2020).

De acordo com Jucá & Basaria (2019), que analisaram estudos realizados nos EUA (FIELD *et al.*, 2005; MCCABE *et al.*, 2007), Europa (WANJEK *et al.*, 2007; KOKKEVI *et al.*, 2008) e Brasil (GALDUROZ *et al.*, 2001), aproximadamente 3% dos homens já utilizaram esteróides anabolizantes durante a vida.

Os esteróides anabolizantes podem ser categorizados em aromatizáveis e não-aromatizáveis. Andrógenos como nandrolona e boldenona, derivados da TST, podem sofrer reações de desmetilação na posição 19 do anel androgênico, seguida de aromatização, convertendo esses compostos à estrógenos. A conversão de andrógenos a seus metabólitos estrógenos é catalizada pela enzima aromatase (WILSON, 1988).

Os esteróides anabolizantes não aromatizáveis como o estanozolol, oxandrolona e trembolona, por sua vez, são modificados quimicamente de forma que

a atividade enzimática da aromatase seja prejudicada, impedindo a conversão destes andrógenos em metabólitos estrogênicos. Indivíduo que utilizam anabolizantes para fins de aprimoramento de imagem preferem os esteróides não aromatizáveis, já que estes evitam o desenvolvimento de ginecomastia (HANDELSMAN, 2016).

Os moduladores seletivos de receptores androgênicos também têm sido utilizados com frequência por indivíduos que procuram melhorar o desempenho físico e aparência. Estes compostos atuam como agonistas dos receptores andrógenos, causando efeitos similares a TST e seus derivados, como o aumento da massa óssea e muscular. Atualmente, esses compostos estão sendo estudados para o tratamento de doenças onde há perda de massa muscular, mas ainda sem aprovação por parte agência reguladora norte-americana (JUCÁ & BASARIA, 2019).

O abuso destas substâncias pode ter de efeitos adversos semelhantes ao de outros andrógenos, incluindo a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas e redução das concentrações de HDL (WILSON, 1988). No entanto, como esses medicamentos são relativamente novos, o impacto a longo prazo do abuso destas substâncias na saúde permanece incerto (JUCÁ & BASARIA, 2019).

De fato, estudos bem controlados com homens eugonadais jovens (BHASIN *et al.*, 2001) e mais velhos (BHASIN *et al.*, 2005) revelaram uma relação direta entre a dose de TST administrada e a força muscular (HANDELSMAN, 2016).

Os indivíduos consomem andrógenos de muitas fontes, incluindo preparações veterinárias, inertes ou falsificadas, obtidas principalmente por meio de vendas ilícitas, com uma pequena proporção prescrita por médicos (HANDELSMAN, 2016).

A introdução dos métodos de triagem altamente sensíveis para detecção de andrógenos naturais e sintéticos na urina, padronizados pela Agência Mundial Antidoping (WADA) contribuíram para a eliminação progressiva de andrógenos utilizados em eventos esportivos. Entretanto, a demanda por produtos ergogênicos levou à criação de laboratórios clandestinos que projetam andrógenos ilícitos, como norboletona, tetrahydrogestrinona e dimetiltestosterona, desenvolvimentos para burlar a detecção de doping (CATLIN *et al.*, 2002; CATLIN *et al.*, 2004; DEATH *et al.*, 2004; SEKERA *et al.*, 2005; HANDELSMAN, 2016).

O abuso de andrógenos está associado à depressão reversível da espermatogênese e fertilidade, ginecomastia, hepatotoxicidade, risco aumentado de HIV e hepatite devido ao compartilhamento de agulhas, lesões locais e sepse por

injeção, rabdomiólise, aprisionamento da artéria poplítea, trombose venosa profunda e embolia pulmonar, hemorragia cerebral, convulsões, bem como alterações de humor e/ou comportamentais (AMSTERDAM *et al.*, 2010).

No estudo de Hauger *et al.* (2020), estabeleceu-se uma relação direta entre a dependência de substâncias andrógenas e disfunção executiva. A função executiva pode ser definida como o conjunto de mecanismos de controle cognitivo que mediam a capacidade de regular os pensamentos, emoções e comportamentos. A disfunção executiva está associada a vários distúrbios, incluindo transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e transtorno de uso de substâncias.

Os receptores androgênicos também são expressos no miocárdio humano, musculatura lisa vascular e endotélio; portanto, o uso de formulações contendo TST pode influenciar todos os aspectos da fisiologia cardiovascular. Embora a segurança cardiovascular da reposição hormonal em homens hipogonadais permaneça controversa, existe um consenso no que diz respeito a doses suprafisiológicas de TST. O regime de doses suprafisiológicas de TST é considerado prejudicial à saúde cardiovascular, aumentando o risco de arritmias e hipertensão. Somado a isto, os andrógenos podem predispor à trombose e desencadear um quadro de dislipidemia (HANDELSMAN, 2016; JUCÁ & BASARIA, 2019). De fato, houve relatos de casos de acidente vascular cerebral e infartos do miocárdio em jovens que abusaram dos esteróides anabolizantes (JUCÁ & BASARIA, 2019).

Os andrógenos podem afetar a pressão sanguínea através de múltiplos mecanismos, como através da inibição de captação extraneuronal de catecolaminas e inibição da 11 β -hidroxilase (enzima responsável por catalisar as reações que levam a produção de cortisol). Como consequência, há um acúmulo dos precursores mineralocorticóides resultando em hipernatremia, hipopotassemia e hipertensão (BAKER *et al.*, 1978; FURSTENBERGER *et al.*, 2012; JUCÁ & BASARIA, 2019).

Handelsman (2016) reporta a carência de estudos clínicos prospectivos bem controlados que avaliem os efeitos cardiovasculares ou prostáticos de andrógenos em altas doses. De fato, o recrutamento de usuários dispostos a participar dos estudos é difícil e os esquemas utilizados são complexos e variados.

Os andrógenos constituem uma peça chave para a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, portanto, a administração exógena destas substâncias, inclusive os moduladores seletivos de receptores andrógenos, suprimem a secreção

de gonadotrofinas por *feedback* negativo no hipotálamo e na hipófise, reduzindo a esteroidogênese testicular e espermatogênese, o que pode contribuir para a redução da fertilidade. Sintomas de deficiência androgênica, como disfunção sexual e hipogonadismo prolongado, mesmo após a descontinuação do andrógeno, também podem ser observados (WILSON, 1988).

Embora exista uma noção generalizada de que o abuso de andrógenos aumenta o comportamento agressivo, apenas um pequeno número de indivíduos apresenta esta alteração. De fato, Jucá & Basaria (2019) relatam estudos recentes que mostram que os andrógenos melhoram o comportamento envolvido na obtenção e manutenção do *status* social, o que pode se traduzir em agressividade, enquanto alguns homens demonstram comportamento gentil.

Apesar de se observarem sintomas neuropsiquiátricos com a utilização de andrógenos, a retirada dos mesmos tem sido associada com episódios depressivos maiores, inclusive ideação suicida (MULLEN *et al.*, 2020).

Dados recentes de ressonância magnética comparando usuários ou não de andrógenos sugerem que as alterações de humor observadas em usuários podem estar relacionadas com uma diminuição da conectividade funcional entre a amígdala e a rede cerebral padrão, bem como com outras regiões do Sistema Nervoso Central que estão envolvidas na regulação emocional e cognitiva. Além disso, observaram-se alterações estruturais nos neurônios em halterofilistas que utilizavam andrógenos, causando afinamento do córtex cerebral e redução do volume de putâmen. Embora esses estudos não estabeleçam uma causalidade, existe uma preocupação de que o uso prolongado de andrógenos possa resultar em atrofia cerebral (JUCÁ & BASARIA, 2019). Ainda, estudos pré-clínicos demonstram que os andrógenos podem induzir apoptose neuronal e alterar a expressão do fator de crescimento nervoso, fator-chave para a diferenciação e sobrevivência dos neurônios (ORLANDO *et al.*, 2007; CUNNINGHAM *et al.*, 2009).

6 CONCLUSÃO

Com base no exposto, pode-se afirmar que a terapia de reposição hormonal com TST é eficiente na melhora dos sintomas associados ao hipogonadismo masculino. Os benefícios clínicos a longo prazo e aspectos relativos à segurança de medicamentos com TST ainda não são conclusivos e continuam a ser documentados.

Atualmente, estão disponíveis no mercado diversas modalidades terapêuticas que diferem quanto a rota de administração, aspectos farmacocinéticos e modificações estruturais. Embora estas modalidades terapêuticas tenham proporcionado uma diminuição significativa no número de pacientes hipogonadais, ainda assim há aspectos que precisam ser aperfeiçoados.

As formulações transdérmicas representam uma alternativa indolor para o tratamento do hipogonadismo, além disso, conseguem mimetizar o comportamento fisiológico da TST no homem. Por outro lado, fatores tais como a espessura da pele, temperatura, grau de hidratação, fluxo sanguíneo, concentração de lipídios, número de folículos pilosos, função das glândulas sudoríparas, etnia, pH na superfície da pele e integridade do estrato córneo podem alterar a quantidade de TST absorvida. Estes fatores representam um desafio para a previsão da eficácia e determinação da dose adequada, além de outras variações endógenas, exigindo um monitoramento individual/personalizado dos pacientes. Além disso, a estrutura da pele não varia apenas entre indivíduos, mas também entre diferentes locais anatômicos de uma mesma pessoa, portanto, o próprio local de aplicação destas formulações é também um fator determinante para a absorção do ativo.

Outra preocupação que se tem a respeito das formulações transdérmicas, salvo os adesivos, é o risco de transferência da TST para outros indivíduos através do contato pele a pele. Esse risco é ainda mais sério quando os atingidos são mulheres e crianças que, fisiologicamente, apresentam baixos níveis de TST. De fato, há relatos de crianças que desenvolveram puberdade precoce e mulheres virilizadas.

Como forma de reduzir o risco de transferência, encontram-se em desenvolvimento formulações para aplicação em locais que não ficam tão expostos, como é o caso do gel intranasal ou formulações bucais.

Tendo em vista que há uma variedade de formulações contendo TST, é importante que se tenha informações confiáveis e que se faça uma avaliação em

conjunto com o paciente a fim de escolher a modalidade terapêutica que melhor se adapte ao estilo de vida do paciente, apresente um alto custo-benefício, não provoque efeitos adversos indesejáveis e seja capaz de alcançar os resultados esperados.

No que diz respeito ao abuso destas formulações, como pertence a um grupo de atividades ilícitas, é difícil estimar a extensão do abuso de andrógenos na população em geral. A segurança frente à exposição suprafisiológica sustentada permanece indefinida, sendo necessário estudos adicionais que controlem o máximo de variáveis possível.

REFERÊNCIAS

- ALLAN, C. A.; STRAUSS, B. J. G.; BURGER, H. G.; FORBES, E.A.; MCLACHLAN, R. I. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 1, p. 139-146, 2008.
- AMSTERDAM, J.V.; OPPERHUIZEN, A.; HARTGENS, F. Adverse health effects of anabolic–androgenic steroids. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 57, p. 117-123, 2010.
- ANDRODERM: Testosterona transdérmica. [bula de medicamento]. Allergan, 2020. Disponível em: <<https://media.allergan.com/actavis/actavis/media/allergan-pdf-documents/product-prescribing/2018-04-Androderm-USPI-Clean.pdf>>
- ANDROGEL: Testosterona gel. [bula de medicamento]. AbbVie, 2013. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021015s036lbl.pdf>
- ANDROTARDYL: Testosterona enantato. [bula de medicamento]. Bayer, 2020. Disponível em: < <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68178899&typedoc=R> > fa
- ARVER, S.; DOBS, A.S.; MEIKLE, A.W.; ALLEN, R.P.; SANDERS, S.W.; MAZER, N.A. Improvement of sexual function in testosterone deficient men treated for 1 year with a permeation enhanced testosterone transdermal system. **The Journal of Urology** v. 155, p. 1604-1608, 1996.
- AULTON, M.E.; TAYLOR, K.M.G. Aulton: Delineamento de Formas Farmacêuticas. 4ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2016. p. 1713.
- AXIRON: Testosterona solução tópica. [bula de medicamento]. Lilly USA, 2017. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022504s013lbl.pdf>
- AYDOGDU, A.; SWERDLOFF, R.S. Emerging medication for the treatment of male hypogonadism. **Expert Opinion On Emerging Drugs**, v. 21, n. 3, p. 255-266, 2016.
- BAGATELL, C.J.; BREMNER, W. J. Androgens in men – uses and abuses. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, n.11, p. 707-715, 1996.
- BAILLARGEON, J.; URBAN, R.J.; OTTENBACHER, K.J.; PIERSON, K.S.; GOODWIN, J.S.; Trends in androgen prescribing in the united states, 2001 to 2011. **Journal of the American Medical Association Internal Medicine**, v.173 n.15, p.1465-1466, 2013.

BAKER, P.J.; RAMEY, E.R.; RAMWELL, P.W. Androgen-mediated sex differences of cardiovascular responses in rats. **The American Journal of Physiology**, v. 235, n. 2, p. 242-246, 1978.

BALSELLS, M.M.F.; MURAD, M.H.; LANE, M.; LAMPROPULOS, J.F.; ALBUQUERQUE, F.; MULLAN, R.J.; AGRWAL, N.; ELAMIN, M.B.; OROZCO, J.F.G.; WANG, A.T.; ERWIN, P.J.; BHASIN, S.; MONTORI, V.M. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 6, p. 2560-2575, 2010.

BASARIA, S. Male hypogonadism. **The Lancet**, v. 383, p. 1250-1263, 2014.

BASARIA, S.; COVIELLO, A.D.; TRAVISON, T.G.; STORER, T.W.; FARWELL, W.R.; JETTE, A.M.; EDER, R.; TENNSTEDT, S.; ULLOOR, J.; ZHANG, A.; CHOONG, K.; LAKSHMAN, K.M.; MAZER, N.A.; MICIEK, R.; KRASNOFF, J.; ELMI, A.; KNAPP, P.E.; BROOKS, B.; APPLEMAN, E.; AGGARWAL S., BHASIN, G.; HEDE-BRIERLEY, L.; BHATIA, A.; COLLINS, L.; LEBRASSEUR, N.; FIORE, L.D.; BHASIN, S.; Adverse events associated with testosterone administration. **The New England Journal Of Medicine**, v.363 n.2, p.109-122, 2010.

BEERS, M.H.; BERKOW, R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17^a. ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc, 2003.

BENSON, H.A.E.; GRICE, J.E.; MOHAMMED, Y.; NAMJOSHI, S.; ROBERTS, M.S. Topical and transdermal drug delivery: From simple potions to smart technologies. **Bentham Science**, v. 16, p. 444-460, 2019.

BHASIN, S.; WOODHOUSE, L.; CASABURI, R.; SINGH, A.B.; BHASIN, D.; BERMAN, N.; CHEN, X.; YARASHESKI, K.E.; MAGLIANO, L.; DZEKOV, C.; DZEKOV, J.; BROSS, R.; PHILLIPS, J.; Testosterone dose-response relationships in healthy young men. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v. 281, n. 6, p. 1172-1181, 2001.

BHASIN, S.; WOODHOUSE, L.; CASABURI, R.; SINGH, A.B.; MAC, R.P.; LEE, M.; YARASHESKI, K.E.; HIKIM, S.; DZEKOV, C.; DZEKOV, J.; MAGLIANO, L.; STORER, T.W. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n.2, p. 678-688, 2004.

BHASIN, S.; CUNNINGHAM, G.R.; HAYES, F.J.; MATSUMOTO, A.M.; SNYDER, P.J.; SWERDLOFF, S.J.; MONTORI, V.M. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, p. 2536–2559, 2010.

- BOLOÑA, E.R.; URAGA, M.V.; HADDAD, R.M.; ERWIN, P.J.; MONTORI, V.M. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 82, n. 1, p. 20-28, 2007.
- BONACCORSI, A.C. Andropausa: Insuficiência androgênica parcial do homem idoso. Uma Revisão. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 2, p. 123-133, 2001.
- BOYLE, P.; KOEHLIN, A.; BOTA, M.; D'ONOFRIO, A.; ZARIDZE, D.G.; PERRIN, P.; FITZPATRICK, J.; BURNETT, A.L.; BONIOL, M. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. **BJU International**, v. 118, n. 5, p. 731-741, 2016.
- BRAND, J.S.; ROVERS, M.M.; YEAP, B.B.; SCHNEIDER, H.J.; TUOMAINEN, T.P.; HARING, R.; CORONA, G.; ONAT, A.; MAGGIO, M.; BOUCHARD, C.; TONG, P.C.Y.; CHEN, R.Y.T.; AKISHITA, M.; GIETEMA, J.A.; YARED, M.H.G.; UNDEN, A.L.; HAUTANEN, A.; GONCHAROV, N.P.; KUMANOV, P.; CHUBB, S.A.; ALMEIDA, O.P.; WITTCHEN, H.U.; KLOTSCH, J.; WALLASCHOFSKI, H.; VOLZKE, H.; KAUKANEN, J.; SALONEN, J.T.; FERRUCCI, L.; SCHOUW, T.Y. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. **PloS one**, v. 9, 2014.
- BUVAT, J.; MAGGI, M.; GOOREN L.; GUAY, A.T.; KAUFMAN, J.; MORGENTALER, A.; SCHULMAN, C.; TAN, H.M.; TORRES, L.O.; YASSIN, A.; ZITZMANN, M. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 7, p. 1627-1656, 2010.
- CAI, X.; TIAN, Y.; WU, T.; CAO, C.X.; LI, H.; WANG, K.J. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Asian journal of andrology**, v.16, n. 1, p. 146- 152, 2014.
- CALOF, O.M.; SINGH, A.B.; LEE, M.L.; KENNY, A.M.; URBAN, R.J.; TENOVER, J.L.; BHASIN, S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a metaanalysis of randomized, placebo-controlled trials. **The Journals of Gerontology**, v. 60, n. 11, p. 1451-1457, 2005.
- CATLIN, D.H.; AHRENS, B.D.; KUCHEROVA, Y. Detection of norbolethone, an anabolic steroid never marketed, in athletes' urine. **Rapid Communication in Mass Spectrometry**, v. 16, n.13, p.1273-1275.
- CATLIN, D.H.; SEKERA, M.H.; AHRENS, B.D.; STARCEVIC, B.; CHANG, Y.C.; HATTON, C.K. Tetrahydrogestrinone: discovery, synthesis, and detection. **Rapid Communication in Mass Spectrometry**, v. 18, n. 12, p. 1245-1249, 2004.
- ČEPONIS, J.; YADAV, P.; SWERDLOFF, R. S.; WANG, C. Testosterone therapy: Transdermal androgens. **Testosterone**, p. 225-235, 2017.

CHEETHAM, T.C.; AN, J.; JACOBSEN, S.J.; NIU, F.; SIDNEY, S.; QUESENBERRY, C.P.; VANDENEEDEN, S.K. Association of testosterone replacement with cardiovascular outcomes among men with androgen deficiency. **Journal of the American Medical Association Internal Medicine**, v. 177, n. 4, p. 491-499, 2017.

CORONA, G.; BALDI, E.; MAGGI, M. Androgen regulation of prostate cancer: where are we now? **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 34, p. 232-43, 2011.

CORONA, G.; GIAGULLI, V. A.; MASEROLI, E.; VIGNOZZI, L.; AVERSA, A.; ZITZMANN, M.; SAAD, F.; MANNUCCI, E.; MAGGI, M. Therapy of endocrine disease: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. **European Journal of Endocrinology**, v. 174, n. 3, p. 99-116, 2016.

CORONA, G.; GOULIS, D.G.; HUHTANIEMI, I.; ZITZMANN, M.; TOPPARI, J.; FORTI, G.; VANDERSCHUEREN, D.; WU, F.C. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. **Andrology**, p.1-18, 2020.

CORONA, G.; ISIDORI, A.M.; BUVAT, J.; LENZI, A.; MANNUCCI, E.; MAGGI, M. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 11, n. 6, p. 1577-1592, 2014.

CORONA, G.; MONAMI M.; RASTRELLI, G.; AVERSA, A.; SFORZA, A.; LENZI, A.; FORTI, G.; MANNUCCI, E.; MAGGI, M. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study **International Journal of Andrology**, v. 34 n. 6, p. 528-540, 2011.

CORONA, G.; MONAMI, M.; RASTRELLI, G.; AVERSA, A.; TISHOVA, Y.; SAAD, F.; LENZI, A.; FORTI, G.; MANNUCCI, E.; MAGGI, M. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 8, n. 1, p. 272-283, 2011.

CORONA, G.; RASTRELLI, G.; MAGGI, M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 27, n. 4, p. 557-579, 2013.

CORONA, G.; RASTRELLI, G.; MASEROLI, E.; SFORZA, A.; MAGGI, M. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk: a review. **The World Journal of Men's Health**, v. 33, n. 3, p. 130-142, 2015.

CORONA, G.; RASTRELLI, G.; MORGENTALER, A.; SFORZA, A.; MANNUCCI, E.; MAGGI, M. Meta-analysis of results of testosterone therapy on sexual function based on international index of erectile function scores. **European Urology**, v. 72, n. 6, p. 1000-1011, 2017.

CORONA, G.; RASTRELLI, G.; REISMAN, Y.; SFORZA, A.; MAGGI, M. The safety of available treatments of male hypogonadism in organic and functional hypogonadism. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 17, n. 3, p. 277-292, 2018.

CORONA, G.; SFORZA, A.; MAGGI, M. Testosterone replacement therapy: long-term safety and efficacy. **The World Journal of Men's Health**, v. 35, n. 2, p. 65-76, 2017.

CORONA, G.; VIGNOZZI, L.; RASTRELLI, G.; LOTTI, F.; CIPRIANI, S. MAGGI M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *International Journal of Endocrinology*, v. 2014, p. 1-14, 2014.

COLVARD, D.S.; ERIKSEN, E.F.; KEETING, P.E.; WILSON, E.M.; LUBAHN, D.B.; FRENCH, F.S.; RIGGS, B.L.; SPELSBERG, T.C. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. **Endocrinology**, v.86 n.3, p.854–857, 1989.

CUI, Y.; ZHANG, Y. The effect of androgen-replacement therapy on prostate growth: a systematic review and meta-analysis. **European Urology**, v. 64, n. 5, p. 811-822, 2013.

CUI, Y.; ZONG, H. YAN, H.; ZHANG, Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **Prostate Cancer and Prostatic Disease**, v. 17, p. 132-43, 2014.

CUNNINGHAM, G.; BELKOF, L.; BROCK, G.; EFROS, M.; GITTELMAN, M.; CARRARA, D.; NEJIBER, A.; ANDO, M.; MITCHEL, J. Efficacy and safety of a new topical testosterone replacement gel therapy for the treatment of male hypogonadism. **Endocrine Practice**, v. 23, n. 5, p. 557–565, 2017.

CUNNINGHAM, R.L.; GIUFFRIDA, A.; ROBERTS, J.L. Androgens induce dopaminergic neurotoxicity via caspase-3-dependent activation of protein kinase Cdelta. **Endocrinology**, v. 150, n. 12, p. 5539- 5548, 2009.

CUNNINGHAM, G.; TOMA, S.M. Why is androgen replacement in males controversial? **The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism**, v. 96, n. 1, p. 38-52, 2011.

DEATH, A.K.; MCGRATH, K.C.; KAZLAUSKAS, R.; HANDELSMAN, D.J. Tetrahydrogestrinone is a potent androgen and progestin. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 5, p. 2498-2500, 2004.

DEPO-TESTOSTERONE: Testosterona cipionato. [bula de medicamento]. Pfizer, 2014. Disponível em:
<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/085635s029lbl.pdf>

DING, E.L.; SONG, Y.; MALIK, V.S.; LIU, S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**, v. 295, n. 11, p. 1288-1299, 2006.

DOBS, A.S.; MCGETTIGAN, J.; NORWOOD, P.; HOWELL, E.W.; CHEN, Y. A novel testosterone 2% gel for the treatment of hypogonadal males. **Journal of Andrology**, v. 33, p. 601-607, 2012.

DOHLE, G.R.; ARVER, S.; BETTOCCHI, C.; KLIESCH, S.; PUNAB, M.; RONDE, W. EAU guidelines on male hypogonadism. **European Association of Urology**, 2012.

ECKARDSTEIN, S.V.; NIESCHLAG, E. Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase ii study. **Journal of Andrology**, v. 23, n. 3, p. 419-425, 2002.

EDELSTEIN, D.; SIVANANDY, M.; SHAHANI, S.; BASARIA, S. The latest options and future agents for treating male hypogonadism. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 17, p. 2991-3008, 2007.

EFROS, M.; CARRARA, D.; NEIJBER, A. The efficacy, bioavailability and safety of a novel hydroalcoholic testosterone gel 2% in hypogonadal men: results from phase II open-label studies. **Andrologia**, v. 48, n.6, p. 637-645, 2016.

EMMELOT-VONK, M.H.; VERHAAR, H.J.J.; POUR, H.R.N.; ALEMAN, A.; LOCK, T.M.T.W.; BOSCH, J.L.H.R.; GROBBEE, D.E.; SCHOUW, Y.T.V.D.; Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men. **American Medical Association**, v.299 n.1, p.39-52, 2008.

FARMER, M.E.; WHITE, L.R.; BRODY, J.A.; BAILEY, K.R. Race and sex differences in hip fracture incidence. **The American Journal of Public Health**, v. 74 n. 12, p. 1374–1380, 1984.

FARR, S.J.; MCELDUFF, A.; MATHER, L.E.; OKIKAWA, J.; WARD, M.E.; GONDA, I.; LICKO, V.; RUBSAMEN, R.M. Pulmonary insulin administration using the aerx ® system: physiological and physicochemical factors influencing insulin effectiveness in healthy fasting subjects. **Diabetes Technology & Therapeutics**, v. 2, n. 2, 2000.

FERENHOF, H.A.; FERNANDES, R.F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: Método SSF. **Revista ACB**, v. 21, n. 3, p. 550-563, 2016.

FIELD, A.E.; AUSTIN, S.B.; CAMARGO, C.A.; TAYLOR, C.B.; MOORE, R.H.S.; LOUD, K.J.; COLDITZ, G.A. Exposure to the mass media, body shape concerns, and use of supplements to improve weight and shape among male and female adolescents. **Pediatrics**, v. 116, n. 2, p. 214-220, 2005.

FUKAYAMA, S.; TASHJIAN, A.H. JR. Direct modulation by androgens of the response of human bone cells (saos-2) to human parathyroid hormone (pth) and pth-related protein. **Endocrinology**, v.125, n.4, p.1789–1794, 1989.

FILHO, J. S. R.; RODRIGUES, H. S.; SILVA D. C. Benefícios e riscos da reposição hormonal no distúrbio androgênico do envelhecimento masculino: uma revisão da literatura. **Revista Saúde.Com**, v. 10, n.3, p. 299-306, 2014.

FINDLAY, J. C.; PLACE, V.; SNYDER, P. J. Treatment of primary hypogonadism in men by the transdermal administration of testosterone. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 68, n. 2, p. 369-373, 1989.

FINGERHOOD, M.I.; SULLIVAN, J.T.; TESTA, M.; JASINSKI, D.R. Abuse liability of testosterone. **Journal of Psychopharmacology**, v. 11, n. 1, p. 59-63, 1997.

FINKLE, W. D.; GREENLAND, S.; RIDGEWAY, G.K.; ADAMS, J.L.; FRASCO, M.A.; COOK, M.B.; FRAUMENI, J.F.; HOOVER, R.N. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. **PLoS One**, v. 9, n. 1, 2014.

FORTESTA: Testosterona gel. [bula de medicamento]. Endo Pharmaceuticals, 2019. Disponível em:
<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021463s020lbl.pdf>f

FURSTENBERGER, C.; VUORINEN, A.; CUNHA, T.; KRATSCHMAR, D.V.; SAUGY, M.; SCHUSTER, D.; ODERMATT, A. The anabolic androgenic steroid luoxymesterone inhibits 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2-dependent glucocorticoid 300 inactivation. **Toxicological Sciences**, v. 126, n. 2, p. 353-361, 2012.

GALDUROZ, J.C.; NOTO, A.R.; NAPPO, S.A.; CARLINI, E.A. Household survey on drug abuse in Brazil: study involving the 107 major cities of the country--2001. **Addictive Behaviors**, v. 30, n. 3, p. 545-556, 2005.

GAN, E.H.; PATTMAN, S.; PEARCE, H.S.S.; QUINTON, R. A UK epidemic of testosterone prescribing, 2001-2010. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.79 n.4, p.564-570, 2013.

GIL, A.C. Como elaborar projetos de pesquisa 4ª ed. São Paulo: Atlas, 2002. p. 17-20.

GLUECK, C.J.; GOLDENBERG, N.; WANG, P. Thromboembolism peaking 3 months after starting testosterone therapy: testosterone– thrombophilia interactions. **Journal of Investigative Medicine**, v. 66, n. 4, p. 733–738, 2017.

GOOREN, L.J.G. The age-related decline of androgen levels in men: clinically significant? **British Journal of Urology**, v. 78, p. 763-768, 1996.

GUO, C.; GU, W.; LIU, M.; PENG, B.O.; YAO, X.; YANG, B.; ZHENG, J. Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: a meta-analysis study of placebocontrolled trials. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 11, n. p. 853-863, 2016.

HADDAD, R.M.; KENNEDY, C.C.; CAPLES, S.M.; TRACZ, M.J.; BOLOÑA, E.R.; SIDERAS, K.; URAGA, M.V.; ERWIN, P.J.; MONTORI V.M.; Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Mayo Clinic Proceedings**, v.82 n.1, p.29-39, 2007.

HADGRAFT, J.; LANE, M. E. Transdermal delivery of testosterone. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, v. 92, p. 42-48, 2015.

HANDELSMAN, D. J. Androgen physiology, pharmacology, and abuse. **Endocrinology: Adult and Pediatric**, p. 2368–2393, 2016.

HARMAN, S.M.; METTER, E.J.; TOBIN, J.D.; PEARSON, J.; BLACKMAN, M.R. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 2, p. 724-731, 2001.

HAUGER, L.E.; WESTLYE, L.T.; BJØRNEBEKK, A. Anabolic androgenic steroid dependence is associated with executive dysfunction. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 208, 2020.

HILDRETH, K.L.; SCHWARTZ, R.S.; GRIEND, J.V.; KOHRT, W.M.; BLATCHFORD, P.J.; MOREAU, K.L. Effects of testosterone and progressive resistance exercise on vascular function in older men. **Journal of Applied Physiology**, v. 125, p. 1693-1791, 2018.

HEINDEL, J.J.; TREIN, K. A. Physiology of the male reproductive system: endocrine, paracrine and autocrine regulation. **Toxicologic Pathology**, v. 17, n. 2, 1989.

HOHL, A. Testosterone. 1^a. ed. Switzerland: Springer. 2017. P 225-235.

HORST, H.J.; HÖLTJE, M.D.; COERT, A.; GEELLEN, J.; VOIGT, K.D. Lymphatic absorption and metabolism of orally administered testosterone undecanoate in man. **Klinische Wochenschrift**, v. 54, p. 875-879, 1976.

ISIDORI, A.M.; GIANNETTA, E.; GIANFRILLI, D.; GRECO, E.A.; BONIFACIO, V.; AVERSA, A.; ISIDORI, A.; FABBRI, A.; LENZI, A. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. **Clinical Endocrinology**, v. 63, n. 4, p. 381-394, 2005.

ISIDORI, A.M.; GIANNETTA, E.; GRECO, E.A.; GIANFRILLI, D.; BONIFACIO, V.; ISIDORI, A.; LENZI, A.; FABBRI, A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. **Clinical Endocrinology**, v. 63, n.3, p. 280-293, 2005.

JAIN, P.; RADEMAKER, A.W.; MCVARY, K.T. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis. **The Journal of Urology**, v. 164, n. 2, p. 371-375, 2000.

JUCÁ, G.T.; BASARIA, S. Abuse of anabolic steroids: A dangerous indulgence. **Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research**, v.9, p. 96-101, 2019.

KANG, D.Y.; LI, H.J. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and metaanalysis. **Medicine (Baltimore)** v. 94, n. 3, 2015.

KAPLUN-FRISCHOFF, Y.; TOUITOU, E. Testosterone skin permeation enhancement by menthol through formation of eutectic with drug and interaction with skin lipids. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 86, p. 1394-1399, 1997.

KASHKIN, K.B.; KLEBER, H.D. Hooked on hormones? An anabolic steroid addiction hypothesis. **Journal of the American Medical Association**, v. 262, n.22, p. 3166-3170, 1989.

KASPERK, C.H.; WERGEDAL, J.E.; FARLEY, J.R.; LINKHART, T.A.; TURNER, R.T.; BAYLINK D.J. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. **Endocrinology**, v.124 n.3, p.1576-1578, 1989.

KOEPPEN, B.M.; STANTON, B.A. Berne & Levy: Fisiologia. 6ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 657-775.

KOKKEVI, A.; FOTIOU, A.; CHILEVA, A.; NOCIAR, A.; MILLER, P. Daily exercise and anabolic steroids use in adolescents: a cross-national European study. **Substance Use & Misuse**, v.43, n. 14, p. 2053-2065, 2008.

KOPERA, D. Impact of testosterone on hair and skin. **Endocrinology & Metabolic Syndrome**, v. 4, n. 3, 2015.

LAYTON, J.B.; LI, D.; MEIER, C.R.; SHARPLESS, J.L.; STÜRMER, T.; JICK, S.S.; BROOKHART, M.A. Testosterone lab testing and initiation in the United Kingdom and the United States, 2000 to 2011. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.99 n.3, p.835-842, 2014.

LEICHTNAM, M.L.; ROLLAND, H.; WÜTHRICH, P.; GUY, R.H. Testosterone hormone replacement therapy: state-of-the-art and emerging technologies. **Pharmaceutical Research**, v. 23, p. 1117-1132, 2006.

LORIGO, M.; MARIANA, M.; LEMOS, M.C.; CAIRRAO, E. Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 196, 2020.

LORIMIER, A.A.; GORDAN, G.S.; LOWE, M.D.R.; CARBONE, J.V. Methyltestosterone, related steroids, and liver function. **Archives of Internal Medicine**, v. 116, p. 289-294, 1965.

LU, W.; LUO, H.; WU, Y.; ZHU, Z.; WANG, H. Preparation and characterization of a metered dose transdermal spray for testosterone. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 3, p. 392-299, 2013.

MARBURY, T.; HAMIL, E.; BACHAND, R.; SEBREE, T.; SMITH, T. Evaluation of the pharmacokinetic profiles of the new testosterone topical gel formulation, *testim*TM, compared to *androge*[®]. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v. 24, p. 115-120, 2003.

MARTITS, A.M.; COSTA, E.M.F. Diretrizes em foco: Tratamento e monitoramento da andropausa. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 51, n. 5, p. 121-132, 2005.

MARTITS, A.M.; COSTA, E.M.F. Hipogonadismo masculino tardio ou andropausa. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 4, p. 340-362, 2004.

MCCABE, S.E.; BROWER, K.J.; WEST, B.T.; NELSON, T.F.; WECHSLER, H. Trends in non-medical use of anabolic steroids by U.S. college students: results from four national surveys. **Drug Alcohol Depend.** v. 90, n. 2-3, p. 243-251, 2007.

MCGINTY, H.L.; PHILLIPS, K.M.; JIM, H.S.L.; CESSNA, J.M.; ASVAT, Y.; CASES, M.G.; SMALL, B.J.; JACOBSEN, P.B. Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **Supportive Care in Cancer**, v. 22, p.2271-2280, 2014.

MCNICHOLAS, T.A.; DEAN, J.D.; MULDER, H.; CARNEGIE, C.; JONES, N.A. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. **BJU International**, v. 91, p. 69-74, 2003.

MEIKLE, A.W.; ARVER, S.; DOBS, S.A.; SANDERS, S.W.; RAJARAM L.; MAZER, A.N. Pharmacokinetics and metabolism of a permeation enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men: influence of application site - a clinical research center study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 81, p. 1832-1840, 1996.

MELO, K.F.S.; MENDONÇA, B.B.; BILLERBECK, A.E.C.; COSTA, E.M.F.; LATRONICO, A.C.; ARNHOLD, I.J.P. Síndrome de insensibilidade aos andrógenos: Análise Clínica, Hormonal e Molecular de 33 Casos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 1, p. 87-97, 2005.

MILLER, J.; BRITTO, M.; FITZPATRICK, S.; MCWHIRTER, C.; TESTINO, S.A.; BRENNAN, J.J.; ZUMBRUNNEN, T.L. Pharmacokinetics and relative bioavailability of absorbed testosterone after administration of a 1.62% testosterone gel to different application sites in men with hypogonadism. **Endocrine Practice**, v. 17, p. 574-583, 2011.

MOORE, C.R.; LAMAR, J.K.; BECK, N. Cutaneous absorption of sex hormones. **The Journal of The American Medical Association**, v. 111, n. 1, p.11-14, 1938.

MORALES, A.; JOHNSTON, B.; HEATON, J.W.P.; CLARK, A. Oral androgens in the treatment of hypogonadal impotent men. **The Journal of Urology**, v. 152, p. 1115-1118, 1994.

MORGENTALER, A.; BRUNING, C.O.; DEWOLF, W.C. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. **Journal of the American Medical Association**, v. 276, n. 23, p. 1904-1906, 1996.

MORGENTALER, A.; RHODEN, E.L. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen of 4. 0 ng/ml or less. **Urology** v.68, n. 6, p. 1263-1267, 2006.

MORGENTALER, A.; TRAISH, A. M. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. **European Urology**, v. 55, n. 2, p. 310-320, 2009.

MORGENTALER, A.; TRAISH, A. The history of testosterone and the evolution of its therapeutic potential. **Sexual Medicine Reviews**, v. 8, n. 2, p. 286-296, 2020.

MORGENTALER, A.; MINER M.M.; CALIBER, M.; GUAY, A.T.; KHERA, M.; TRAISH A.M. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. **Mayo Clinic**, v. 90, p. 224-251, 2015.

MULLEN, C.; WHALLEY, B.J.; SCHIFANO, F.; BAKER, J.S. Anabolic androgenic steroid abuse in the united kingdom; an update. **British Journal of Pharmacology**, v. 177, n. 10, p. 2180-2198, 2020.

NANKIN, H.R. Hormone kinetics after intramuscular testosterone cypionate. **Fertility and Sterility**, v. 47, p. 1004-1009, 1987.

NIESCHLAG, E.; BEHRE, H. Testosterone: Action, deficiency and substitution. 2^a. ed. Heidelberg: Springer. 1998. p. 329-346.

NIESCHLAG, E.; BEHRE, H.M. BOUCHARD P.; CORRALES J.J.; JONES T.H.; STALLA G.K.; WEBB S.M.; WU F.C.W. Testosterone replacement therapy: Current trends and future directions. **Human Reproduction Update**, v. 10, p. 409-419, 2004.

NIGRO, N.; CHRIST-CRAIN, M. Testosterone treatment in the aging male: myth or reality? **Swiss Medical Weekly**, 2012.

OLSSON, H.; SANDSTROM, R.; NEIJBER, A.; CARRARA, D.; GRUNDEMAR, L. Pharmacokinetics and bioavailability of a new testosterone gel formulation in comparison to Testogel® in healthy men. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v. 3, n. 5, p. 358-364, 2014.

ORLANDO, R.; CARUSO, A.; MOLINARO, G.; MOTOLESE, M.; MATRISCIANO, F.; TOGNA, G.; MELCHIORRI, D.; NICOLETTI, F.; BRUNO, V. Nanomolar concentrations of anabolic-androgenic steroids amplify excitotoxic neuronal death in mixed mouse cortical cultures. **Brain Research**, v. 1165, p. 21-29, 2007.

PABLA, D.; ZIA, H. A Comparative permeation/release study of different testosterone gel formulations. **Drug Delivery**, v. 14, n. 6, p. 389-396, 2007.

PASTUSZAK, A.W.; RODRIGUEZ, K.M.; NGUYEN, T.M.; KHERA, M. Testosterone therapy and prostate cancer. **Translational Andrology and Urology**, v.5, n. 6, p. 909-920, 2016.

PFEIL, E.; DOBS A.S. Current and future testosterone delivery systems for treatment of the hypogonadal male. **Expert Opinion Drug Delivery**, v. 5, p. 471-481, 2008.

POPE, H.G.; WOOD, R.I.; ROGOL, A.; NYBERG, F.; BOWERS, L.; BHASIN, S. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. **Endocrine Reviews**, v. 35, n. 3, p. 341-375, 2014.

PRYBYLSKI, J.; SLOAN, K. The flux of phenolic compounds through silicone membranes. **Pharmaceutics**, v. 5, n. 4, p. 434-444, 2013.

RANG, H.P.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. Rang & Dale: Farmacologia. 8ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 35.

RASTRELLI, G.; MAGGI, M.; CORONA, G. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 11, n. 4, p. 439-458, 2018.

RHODEN, E.L.; MORGENTALER, A.; Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. **The New England Journal of Medicine**, v.350, p.482-492, 2004.

RIGGS, B.L.; OFFORD, K.P.; MELTON, L.J. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 67, p. 328-335, 1981.

ROBERTS, M. S.; ANDERSON, R. A.; SWARBRICK, J. Permeability of human epidermis to phenolic compounds. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, v. 29, n. 1, p. 677-683, 1977.

RONDE, W. Hyperandrogenism after transfer of topical testosterone gel: case report and review of published and unpublished studies. **Human Reproduction**, v. 24, p. 425-428, 2009.

ROTHER, E.T. Revisão sistemática x revisão narrativa. **ACTA Paulista de Enfermagem** v. 20, n. 2, p. V-VI, 2007.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6ª. ed. 2009 London, UK: Pharmaceutical Press e Washington, DC: American Pharmacists Association.

SCHEUPLEIN, R. J.; BLANK, I. H. Permeability of the skin. **Physiological Reviews**, v. 51, n. 4, p. 702-747, 1971.

SILVA, J.A.; APOLINÁRIO, A.C.; SOUZA, M.S.R.; DAMASCENO, B.P.G.L.; MEDEIROS, A.C.D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, p. 125-131, 2010.

SEKERA, M.H.; AHRENS, B.D.; CHANG, Y.C.; STARCEVIC, B.; GEORGAKOPOULOS, C.; CATLIN, D.H. Another designer steroid: discovery, synthesis, and detection of 'madol' in urine. **Rapid Communication in Mass Spectrometry**, v.19, n. 6, p. 781-784, 2005.

SHARMA, R., ONI, O. A., GUPTA, K., CHEN, G., SHARMA, M., DAWN, B.; SHARMA R.; PARASHARA, D.; SAVIN, V.J.; AMBROSE, A.J.; BARUA, R. S. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. **European Heart Journal**, v. 36, n. 40, p. 2706-2715, 2015.

SHOSKES, J.; WILSON, M.K.; SPINNER, M.L. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. **Translational Andrology and Urology**, v. 5, n. 6, 2016.

SNYDER, P.J.; PEACHEY, H.; BERLIN, J.A.; HANNOUSH, P.; HADDAD, G.; DLEWATI, A.; SANTANNA, J.; LOH, L.; LENROW, D.A.; HOLMES, J.H.; KAPOOR, S.C.; ATKINSON, L.E.; STROM, B.L.; Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.85, n.5, p.2670-2677, 2000.

STEIDLE, C.; SCHWARTZ, S.; JACOBY, K.; SEBREE, T.; SMITH, T.; BACHAND, R. AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.88 n.6, p.2673-2681, 2003.

SWARBRICK, J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3^a. ed. vol. 1. Pinehurst, North Carolina, USA: Informa Healthcare. 2007. p. 4372.

SWERDLOFF, R.S.; PAK, Y.; WANG, C.; LIU, P.Y.; BHASIN, S.; GILL, T.M.; MARSUMOTO, A.M.; PAHOR, M.; SURAMPUDI, P.; SNYDER, P. Serum testosterone (T) level variability in t gel-treated older hypogonadal men: treatment monitoring implications. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, p. 3280-3287, 2015.

SWERDLOFF, R. S.; WANG, C. Androgen deficiency and aging in men. **Western Journal of Medicine**, v. 159, p. 579–585, 1993.

SWERDLOFF, R.S.; WANG, C.; CUNNINGHAM, G.; DOBS, A.; IRANMANESH, A.; MATSUMOTO A.M.; SNYDER, P.J.; WEBER, T.; LONGSTRETH, J.; BERMAN N. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** v. 85, p. 4500-4510, 2000.

TRACZ, M.J.; SIDERAS, K.; BOLOÑA E.R.; HADDAD, R.M.; KENNEDY, C.C.; URAGA, M.V.; CAPLES, S.M.; ERWIN, P.J.; MONTORI, V.M. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 6, p. 2011-2016, 2006.

TESTIM: Testosterona gel [bula de medicamento]. Endo Pharmaceuticals, 2019. Disponível em:

<https://www.endo.com/File%20Library/Products/Prescribing%20Information/Testim_prescribing_information.html#:~:text=If%20the%20serum%20testosterone%20concentration,is%20100%20mg%20once%20daily.>

TSERTSVADZE, A.; FINK, H.A.; YAZDI, F. MACDONALD, R.; BELLA, A.J.; ANSARI, M.T.; GARRITTY, C.; WEISER, K.; DANIEL, R.; SAMPSON, M.; FOX, S.; MOHER, D.; WILT, T.J. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 151, n. 9, p. 650-661, 2009.

UDEDIBIA, E.; KAMINETSKY, J. Phase II drugs currently being investigated for the treatment of hypogonadism. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 23, p. 1-14, 2014.

VIGEN, R.; O'DONNELL, C.; BARÓN, A.E.; GRUNWALD, G.K.; MADDOX, T.M.; BRADLEY, S.M.; BARQAWI, A.; WONING, G.; WIERMAN, M.E.; PLOMONDON, M.E.; RUMSFELD, J.S.; HO, P.M. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. **Journal of the American Medical Association**, v. 310, n. 17, p. 1829-1836, 2013.

VIGNOZZI, L.; GACCI, M.; CELLAI, I.; SANTI, R.; CORONA, G.; MORELLI, A.; RASTRELLI, G.; COMEGLIO, P.; SEBASTANELLI, A.; MANESCHI, E.; NESI, G.; NUNZIO, C.; TUBARO, A.; MANNUCCI, E.; CARINI, M.; MAGGI, M. Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts, BPH-associated prostate inflammation. **The Prostate** v. 73, n. 8, p. 789-800, 2012.

VIGNOZZI, L.; RASTRELLI, G.; CORONA, G.; GACCI, M.; FORTI, G.; MAGGI, M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease? **Journal of Endocrinological Investigation**, v.37, n. 4, p. 313-322, 2014.

VOGELXO: Testosterona gel. [bula de medicamento]. Upsher-smith laboratories, 2019. Disponível em:

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/204399s010lbl.pdf>

WANG, C.; BERMAN, N.; LONGSTRETH, J.A.; CHUAPOCO, B.; HULL, L.; STEINER, B.; FAULKNER, S.; DUDLEY, R.E.; SWERDLOFF, R.S. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a general clinical research center study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, p. 964-969, 2000.

WANG, C.; ILANI, N.; ARVERT, S.; MCLACHLAN, R.I.; 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**, v. 75, p. 836-843, 2011.

WANG, C.; SWERDLOFF R.S.; IRANMANESH A.; DOBS A.; SNYDER P.J.; CUNNINGHAM, G.; MATSUMOTO, A.M.; WEBER, T.; BERMAN, N.; Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.85, n.8, p.2839-2853, 2000.

WANJEK, B.; ROSENDAHL, J.; STRAUSS, B.; GABRIEL, H.H. Doping, drugs and drug abuse among adolescents in the State of Thuringia (Germany): prevalence, knowledge and attitudes. **International Journal of Sports Medicine**, v. 28, n. 4, p. 346-353, 2007.

WENSHAN, L.; DU, N.; LIU, Y.; FAN, X.; WANG, Y.; JIA, X.; HOU, X.; WANG, B. Low testosterone level and risk of alzheimer's disease in the elderly men: a systematic review and meta-analysis. **Molecular Neurobiology**, v. 53, p. 2679-2684, 2016.

WHITE, B.; PORTERFIELD, S. Endocrine and Reproductive Physiology. 4^a. ed. Philadelphia/USA: Elsevier/Mosby, 2012. p. 297.

WILLIAMSON, L. K. A. Testosterone 2% gel (Testavan®, Testarzon®) in adult male hypogonadism: a profile of its use. **Drugs & Therapy Perspectives**, v. 35, n. 5, p. 209-218, 2019.

WILSON, D.E.; KAIDBEY, K.; BOIKE, S.C.; JORKASKY, D.K. Use of topical corticosteroid pretreatment to reduce the incidence and severity of skin reactions associated with testosterone transdermal therapy. **Clinical Therapeutics**, v. 20, p. 299-306, 1998.

WILSON, J.D. Androgen abuse by athletes. **Endocrine Reviews**, v. 9, n. 2, 1988.

WILSON, J.D.; WALKER, J.D. The conversion of testosterone to 5- α -Androstan-17 β -ol-3-one (dihydrotestosterone) by Skin Slices Of man. **The Journal of Clinical Investigation**, v.48, p.371-379, 1969.

WYNIA, B.; KAMINETSKY, J.C. Current and emerging testosterone therapies for male hypogonadism. **Research and Reports in Endocrine Disorders**, v. 5, p 59-69, 2015.

WOKOVICH, A.M.; PRODDUTURI, S.; DOUB, W.H.; HUSSAIN, A.S.; BUHSE, L.F. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. v. 64, n. 1, p. 1-8, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age**. 2007. Disponível em: <https://www.who.int/violence_injury_prevention/publications/other_injury/falls_prevention.pdf?ua=1>. Acesso em: 19 out. 2019.

YAPAR, A.E.; INAL, O. Transdermal spray in hormone delivery. **Tropical Journal Of Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 3, p. 469, 2014.

ZHANG, H.; ZHANG, J.; STREISAND, J.B. Oral mucosal drug delivery. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 41, p. 661-680, 2002.