



Androgen deficiency in the aging male and the testosterone replacement therapy

Deficiência androgênica do envelhecimento masculino e a reposição de testosterona



Kássio Rios Silva^{1*}, Vagner Fagnani Linartevichi²

¹Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz

²Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz

Review

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 January 2021
Revised 19 February 2021
Accepted 25 February 2021
Available online 2 March 2021
Blind reviews

Keywords:

Testosterone
Hypogonadism
Testosterone replacement therapy

Palavras-chave:

Testosterona
Hipogonadismo
Reposição hormonal

* Corresponding author at:
kassio.silva@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4389-7623>

ABSTRACT

Testosterone levels in adult men decline at an average rate of 1 to 2 percent per year. By 80 years of age, more than 50 percent of men have testosterone levels in the hypogonadal range. Androgen deficiency in the aging male (ADAM) is correlated with signs and symptoms such as libido loss and erectile dysfunction (ED), depressed mood, anemia, low bone density levels and decrease in muscle mass and strength. We performed a bibliographical review to evaluate the role of testosterone replacement therapy (TRT) on mitigating the symptoms described above. TRT has proven to increase hematocrit levels, ameliorate sexual drive and ED and had a positive effect on depressive mood, bone mass density, muscle mass and strength. As regarding to administration method, transdermal advantages include ease of use and maintenance of relatively uniform serum testosterone levels over time and it tends to have a milder effect on hematocrit than injectable counterparts. Oral preparations, are infrequently prescribed, because of their association with substantial hepatotoxicity.

RESUMO

Os níveis de testosterona no homem adulto caem a uma taxa de 1 a 2% ao ano. Aos 80 anos mais de 50% irão apresentar concentração sérica compatível com hipogonadismo. A deficiência androgênica do envelhecimento masculino (DAEM) está associada a alguns sinais e sintomas como a queda da libido e disfunção erétil, depressão, anemia, diminuição da densidade óssea e massa muscular. Assim, o objetivo do presente trabalho foi, através de pesquisa bibliográfica na literatura especializada, avaliar os efeitos da reposição de testosterona em suas diferentes formas farmacêuticas sobre os sinais e sintomas supracitados. A reposição de testosterona aumenta a produção de eritrócitos e o hematócrito, melhora a libido e a disfunção erétil, o humor, aumenta a densidade óssea, a força e a massa muscular. As formas de administração trans-dérmicas parecem ser superiores para o tratamento do humor deprimido e elevam menos o hematócrito em comparação as formas injetáveis além de promoverem níveis mais constantes de testosterona. As formulações injetáveis são as com preço mais acessível e podem ser uma alternativa para os pacientes que não toleram as formulações trans-dérmicas. As apresentações orais são evitadas devido a sua hepatotoxicidade.

1. Introdução

Estudos indicam que uma parcela significativa de homens após os 60 anos possui níveis séricos de testosterona abaixo do limite inferior para adultos entre 20 e 30 anos (GRAY *et al.* 1991; HARMAN *et al.* 2001; ARAUJO *et al.* 2007; WU *et al.* 2008).

Com o envelhecimento ocorre a diminuição na função de diferentes sistemas hormonais. O hipogonadismo associado ao envelhecimento não se desenvolve tão claramente no homem como na mulher. Os níveis de androgênios diminuem de forma gradual. Este declínio nos níveis de testosterona, quando associado a sinais ou sintomas, tem sido chamado de andropausa, ou, mais recentemente de deficiência androgênica do envelhecimento masculino (DAEM) ou hipogonadismo de aparecimento tardio.

Os principais sinais e sintomas relacionados a DAEM são: diminuição da libido e disfunção erétil (BARBOSA *et al.* 2020; CORONA *et al.* 2006; MARTINEZ *et al.* 2006), depressão (HINTIKA *et al.* 2009 ZARROUF *et al.* 2009), diminuição da força e tecido muscular (VERMEULEN *et al.* 1999), osteopenia e osteoporose (GOLDS *et al.* 2017), diminuição do volume testicular (RUIZ-OLVERA *et al.* 2017) e diminuição na concentração de hemoglobina e hematócrito (CASANOVA *et al.* 2019; JOCKENFOWEL *et al.* 2007; ROY *et al.* 2017).

O uso da terapia de reposição androgênica no hipogonadismo está bem documentado, especialmente porque a restauração das concentrações de testosterona nos limites normais mantém as características sexuais, a energia, o humor, o desenvolvimento de massa muscular e o aumento de massa óssea (WANG *et al.* 2000). No entanto, a reposição hormonal na DAEM permanece controversa (GRUENWALD *et al.* 2003).

Desta maneira o objetivo deste trabalho foi realizar uma breve revisão bibliográfica sobre a deficiência androgênica do envelhecimento masculino e o tratamento com reposição de testosterona.

2. Metodologia

Estudo baseado em revisão bibliográfica de caráter descritivo e qualitativo. Foram utilizados os motores de busca “PubMed” e “Google scholar” para a realização da pesquisa bibliográfica, utilizando as palavras chaves: “late on-set hypogonadism”, “ADAM”, (hypogonadism AND male), (testosterone AND replacement), “low testosterone”, “hematocrit”. Foram selecionados artigos relevantes ao tema datados de 1980 até o ano de 2021.

3. Resultados e discussão

No início dos anos 2000 foi estimado que de 2 a 4 milhões de homens eram portadores de hipogonadismo e que apenas 5% destes recebiam tratamento (RHODEN *et al.*, 2004). A menor disponibilidade de testosterona que acompanha o envelhecimento pode ser parcialmente responsável pela síndrome da fragilidade no idoso (MORLEY, 1990), na quais estão inclusas anemia, osteoporose e diminuição na força e massa muscular. Os sintomas clássicos da DAEM podem vir acompanhados de ondas de calor, mudanças repentinas de humor e fadiga, de maneira similar ao climatério feminino. Entretanto, esses sintomas são mínimos e muitas vezes não são percebidos uma vez que a diminuição na produção de testosterona se dá de maneira lenta e gradual ao contrário do climatério feminino (HAJJAR, 1997).

A DAEM tem sintomas que lembram deficiência androgênica em jovens adultos como diminuição da massa e força muscular, aumento de gordura abdominal principalmente visceral com resistência á insulina e perfil lipídico aterogênico, diminuição da libido e pelos sexuais, osteopenia, diminuição da performance cognitiva, depressão, insônia, sudorese e diminuição da sensação de bem estar geral. É natural relacionar esses sintomas ao declínio androgênico associado ao envelhecimento. Geralmente uma correlação, ainda que não forte, existe entre esses sintomas e os níveis de testosterona. A diminuição de níveis de testosterona é só um dos fatores responsáveis pelo pelos sintomas do envelhecimento que tem origem multifatorial (MORLEY, 1990). Por esta razão, o diagnóstico da deficiência androgênica no envelhecimento masculino deve ser baseado na sintomatologia clínica e na bioquímica com dosagem de testosterona abaixo de nível mínimo de jovens adultos.

O guideline da Associação Americana de Urologia recomenda que o diagnóstico de DAEM deve fechado com 2 mensurações separadas de testosterona total (< 300ng/dL) em combinação com sintomas (MUHALL *et al.* 2018). Evidências sugerem que a TRT pode melhorar a saúde e o bem estar em diversos campos clínicos (MIHAI *et al.* 2020). Abaixo estaremos discutindo o efeito da TRT sobre o sistema hematopoiético, libido e disfunção erétil, depressão, osteoporose, força e massa muscular.

3.1 Testosterona e o sistema hematopoiético

O efeito da testosterona no sistema hematopoiético, especialmente no aumento de células vermelhas, já foi amplamente estudado (CALOF *et al.* 2005; COVIELLO *et al.* 2007; BHASIN *et al.* 2010; FERRONATTO *et al.* 2020;). Por conseguinte, a eritrocitose é o evento adverso mais frequente durante a terapia de reposição de testosterona. Os andrógenos estimulam unidades formadoras de eritróides em ossos planos e promovem sua diferenciação a células responsivas e eritropoetina. A testosterona aumenta a absorção intestinal de ferro, a incorporação de ferro nas células vermelhas e estimula a síntese de hemoglobina (CERVI & BALITSKY, 2017; BEGUIN, 2003).

Estudos relatam o efeito da reposição de testosterona no aumento do percentual do hematócrito (KRAUSS *et al.*, 1991; (; DRINKA *et al.*, 1995; CERVI & BALITSKY, 2017). HAJJAR *et al.* (1996) e colaboradores em um estudo de caso/controle (n=45) notaram um aumento médio de 4,8 no percentual do hematócrito no grupo tratado com testosterona em relação ao controle (p<005). O incremento do percentual de células vermelhas parece estar relacionado a idade, tempo e dosagem de testosterona, assim como demonstrado por Coviello *et al.* (2008). A forma de administração também parece estar associada com as alterações na eritropoiese, Jockenhovel *et al.* (1997) descrevem que formas trans dérmicas teriam vantagem sobre via intramuscular, com menor aumento no hematócrito.

A Sociedade Brasileira de Urologia e a American Urology Association (MULLHAL *et al.* 2018) contraindicam o início do tratamento com valores superiores a 50% e recomendam monitorar o hematócrito 3, 6 e 12 meses após o início do tratamento seguido de monitoramento anual. A terapia hormonal deve ser ajustada para manter o hematócrito abaixo de 54%. Quando as porcentagens ultrapassam este valor durante o tratamento as recomendações são interromper o tratamento (MULLHAL *et al.* 2018) ou flebotomia (DOHLE *et al.* 2012).

3.2 Libido e disfunção erétil

A fisiologia para manter a uma ereção satisfatória envolve fatores psicológicos, neurológicos, vasculares e hormonais de maneira que muitas vezes a disfunção erétil (DE) está associada a outras comorbidades como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e hiperplasia benigna da próstata (KESSLER *et al.* 2019). Moreira *et al.* (2002), estimaram a prevalência de (DE) em homens entre 40 – 70 anos de 45,9% indicando

Elliot *et al.* (2017) em um estudo de meta análise se utilizando apenas ensaios clínicos randomizados encontrou melhora significativa na libido e na DE nos pacientes tratados com reposição de testosterona em relação ao placebo/controle.

Além dos efeitos da testosterona sobre a libido é sabido que a mesma aumenta fluxo arterial peniano e melhora a resposta aos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 no corpo cavernoso (AVERSA *et al.* 2011). Assim, descartadas causas de origens neurológicas e outras causas orgânicas a reposição androgênica pode apresentar resultados satisfatórios nas desordens sexuais provocadas pela DAEM.

3.3 Depressão

A reposição de testosterona está associada a melhora nos quadros de depressão em homens diagnosticados com hipogonadismo. Os níveis de testosterona são inferiores em homens com depressão se comparados aos eutímicos (BURRIS *et al.*, 1992; DA SILVA *et al.*, 2019; LORA *et al.*, 2020; MARESE *et al.*, 2019; PERIN *et al.*, 2019; POISK *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2019; ZAROUF *et al.* 2009). Além disso, a incidência de transtornos de humor é mais prevalente em mulheres e em homens diagnosticados com hipogonadismo (WAINWRIGHT *et al.* 2011). Em uma meta análise realizada por Zarouf *et al.* (2009), corrobora a tese do efeito positivo da reposição de testosterona em pacientes diagnosticados com depressão, especialmente em pacientes com hipogonadismo e pacientes soropositivos para HIV.

Delhez *et al.* (2003), relatam que os sintomas de hipogonadismo e depressão são parecidos e muitas vezes as duas condições coexistem de maneira que, em alguns casos, pacientes com depressão refratária a medicação tradicional e hipogonadismo podem ser beneficiados da reposição hormonal (POPE *et al.* 2003).

Na pesquisa realizada por ZARROUF *et al.* (2009) foram encontradas evidências a favor da reposição com testosterona e diferenças nos resultados obtidos por diferentes vias de administração. Aparentemente a via trans dérmica se mostrou superior a via IM, os autores relatam que diversos estudos realizados pela via IM apresentaram melhora marginalmente significativa dos quadros e muitos autores sugeriram que as aplicações IM podem ter um efeito placebo mais poderoso que a via trans dérmica.

3.4 Osteopenia, osteoporose e ganho de força e massa muscular

A diminuição da força física é um sinal importante para a fragilidade nos idosos (BUCKINX *et al.* 2016) que é geralmente acompanhada da diminuição dos níveis séricos de testosterona em idosos (SNYDER *et al.* 2016). Níveis inadequados de andrógenos estão associados a diminuição da função física, da mortalidade e da qualidade de vida em homens idosos (SHORES *et al.* 2004). A sarcopenia é um dos mecanismos responsáveis pela diminuição da força física nesta população e está diretamente ligada a deficiência androgênica (BAUMGARTNER *et al.* 1999).

Em um estudo recente (NAM *et al.*, 2018) realizaram uma revisão sistemática da literatura e apontou que a reposição de testosterona melhora os indicadores de função física, entretanto dados referentes a aumento de musculatura e preensão palmar não foram conclusivos. Os autores sugerem que as diferentes metodologias utilizadas entre os trabalhos dificultam a sua comparação.

Um ensaio clínico, com desenho randomizado e controlado encontrou que a utilização de terapia de reposição melhora os resultados de preensão após aplicação de testosterona (BAKHISHI *et al.* 2000). Storer *et al.* (2017) conduziram um estudo duplo cego, aleatorizado, controle/placebo, no qual foram avaliados ao longo de 3 anos o efeito da terapia de reposição de testosterona trans dérmica em homens com 60 anos ou mais e níveis de testosterona entre 100-300ng/dL. Ao final do ensaio os indivíduos tratados com testosterona trans dérmica apresentaram maior índice de massa magra e aumento de força em membros superiores e inferiores quando comparado ao grupo controle.

A osteoporose é uma condição caracterizada por diminuição da densidade óssea e deterioração da sua microestrutura que leva a fragilidade óssea e aumenta a susceptibilidade a fraturas (WHO 1994). Apesar da prevalência da osteoporose na população masculina ser inferior a feminina, as consequências clínicas da osteoporose nesse gênero são relevantes. A mortalidade e a morbidade associada a fratura de bacia são superiores se comparadas a população feminina e os homens são geralmente subdiagnosticados e tendem a não receber o tratamento adequado (KAUFFMAN *et al.* 2013).

Os efeitos da testosterona na composição e remodelação óssea ainda não são totalmente entendidos, mas sabe-se que ela atua diretamente sobre os receptores androgênicos presentes nos osteoclastos e osteoblastos e efeitos indiretos através da ação da enzima aromatase reversa nos osteoblastos (GOLDS *et al.* 2017).

O estudo conduzido por Mellstrom *et al.* (2006) acompanhando milhares de homens acima de 65 anos por 4,5 anos indicou que a densidade mineral óssea da bacia, fêmur e úmero e o risco de fraturas está diretamente correlaciona aos níveis de testosterona livre plasmática. Outro estudo de coorte realizado por (WOO *et al.* 2002) sugere que a densidade óssea está intimamente relacionada aos níveis de estradiol e que homens com níveis baixos de estradiol e testosterona estão mais propensos a fraturas.

GOLDS *et al.* (2017) sugere que a reposição de testosterona pode reverter o efeito deletério ocasionado pela DAEM no tecido ósseo, entretanto, deve ser considerado um tratamento coadjuvante ao tratamento de primeira linha com bisfosfonatos.

3.5 Formas farmacêuticas

Atualmente, diversas apresentações são oferecidas para a reposição de testosterona. A forma ideal é aquela que provem níveis fisiológicos estáveis, por longos períodos de tempo, seja segura, fácil de usar, com preço acessível e apresente poucos efeitos colaterais locais (alergias, irritação cutânea). As formas mais comuns são: injetável (IM), trans dérmico (gel, creme e adesivos) e oral.

As formas orais geralmente são evitadas devido a sua hepatotoxicidade uma vez que tais fármacos precisam realizar a primeira passagem hepática para se tornarem ativos na corrente sanguínea. Uma alternativa é o undecanoato de testosterona (Androxon®) que escapa a primeira passagem

pois é absorvido pelo trato gastrointestinal passando para o sistema linfático, evitando sua metabolização hepática. Entretanto, sua absorção varia entre indivíduos sendo necessária a individualização da dose através de exames (MATSUMOTO *et al.* 2003).

As formas injetáveis disponíveis no Brasil são: Durateston® (mix com 4 esteres de testosterona), Deposteron® (cipionato de testosterona) e Nebido® (undecanoato de testosterona). Formulações injetáveis podem acarretar em concentrações supra fisiológicas após a aplicação com posterior declínio próximo a próxima dose. As oscilações podem ser evitadas diminuindo – se a dose e aumentando a frequência das aplicações. Seguindo a mesma lógica, a determinação da testosterona plasmática deve ser preferencialmente coletada na metade do período entre aplicações. As principais vantagens das aplicações IM são o baixo custo, a facilidade de aderir ao tratamento (evitando esquecimentos) e não possuir efeito hepatotóxico. Como desvantagens temos a oscilação dos níveis hormonais entre aplicações e a aplicação IM que pode ser incomoda para alguns pacientes.

As apresentações trans dérmicas permitem a absorção direta pela corrente sanguínea em fluxo constante e controlado (WINTER *et al.* 1999). Nesta categoria temos os adesivos e os géis. Como vantagens ambos possuem efeito imediato, entrega controlada e cessão dos efeitos após a retirada ou não aplicação do produto. Do lado negativo temos as reações adversas provocadas na pele pelo uso de adesivos, o risco de contaminação de terceiros que entram em contato com o produto aplicado sobre a pele (gel ou creme), o custo e frequência de aplicação.

4. Considerações finais

A alteração no hematócrito é uma das complicações mais recorrentes na TRT. É preciso que ocorra um acompanhamento mais rotineiro no primeiro ano de tratamento, principalmente quando utilizadas testosteronas injetáveis de meia vida longa como cipionato de testosterona e mix de ésteres. Em homens de idade mais elevada, as apresentações em gel e cremes ou testosterona IM de meia vida muito longa (undecanoato de testosterona) seriam as mais indicadas para evitar aumento no hematócrito.

DAEM é uma condição médica bem definida que afeta negativamente a saúde do homem, sua vida sexual e qualidade de vida. O principal objetivo da TRT é retomar os níveis de testosterona aos padrões da normalidade e auxiliar no tratamento dos sinais e sintomas negativos ocasionados pela deficiência. Em países de primeiro mundo apenas 12% das pessoas com testosterona sérica abaixo de 300ng/dL receberam tratamento apesar de amplo acesso aos profissionais de saúde (HALL *et al.* 2008). Tendo em vista os benefícios do tratamento seria interessante que futuros estudos abordassem o impacto da implementação da TRT no sistema público de saúde do Brasil.

5. Conflitos de interesse

Os autores relatam não haver conflito de interesse.

6. Referências

AVERSA, A.; ISIDORI, A.M.; SPERA, G.; LENZI, A.; FABBRI, A.; Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol.* 2003; v58:632-8.

- BAKSHI, V.; ELLIOTT, M.; GENTILI, A.; GODSCHALK, M.; MULLIGAN, T.; Testosterone improves rehabilitation outcomes in ill older men. *J Am Geriatr Soc.* 2000; v48:550-3.
- BARBOSA, B.; MOTTER, F.; LINARTEVISCHI, V. Bloqueio do gânglio esfenopalatino via transnasal para tratamento de cefaleia pós raqui-anestesia: relato de caso. *Fag Journal of Health, v. 2, n. 3, p. 412-415, 2 set. 2020.* <https://doi.org/10.35984/fjh.v2i3.233>
- BAUMGARTNER, R.N.; WATERS, D.L.; GALLAGHER, D.; MORLEY, J.E.; GARRY, P.J.; Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev.* 1999; v107:123-36.
- BEGUIN, Y.; Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta.* 2003; v329:9–22
- BHASIN, S.; CUNNINGHAM, G.R.; HAYES, F.J.; MATSUMOTO, A. M.; SNYDER, P. J.; SWERDLOFF, R. S.; MONTORI, V. M.; Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 v91:1995–2010
- BUCKINX, F.; REGINSTER, J.Y.; PETERMANS, J.; CROISIER, J.L.; BEAUDART, C.; BRUNOIS, T.; Relationship between frailty, physical performance and quality of life among nursing home residents: the SENIOR cohort. *Aging Clin Exp Res.* 2016; v28:1149-57.
- BURRIS, A.S.; BANKS, S.M.; CARTER, C.S.; A long-term, prospective study of the physiology and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992;v13: 297–304
- CALOF, O.; SINGH, A.B.; LEE, M.L.; URBAN, R. J.; KENNY, A.M.; TENOVER, J.L.; BHASIN, S.; Adverse events associated with testosterone supplementation of older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Med Sci.* 2005; v60:1451–1457
- CASANOVA, O.; PENTEADO, S.; LINARTEVISCHI, V. Análise de interações medicamentosas em unidade de terapia intensiva em um hospital no sul do Brasil. *Fag Journal of Health, v. 1, n. 1, p. 81-88, 25 abr. 2019.* <https://doi.org/10.35984/fjh.v1i1.6>
- CERVI, A.; BALITSKY, A. K.; Testosterone use causing erythrocytosis. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal.* 2017; 189(41). <https://doi.org/10.1503/cmaj.170683>
- CORONA, G.; MANNUCCI, E.; PETRONE, L.; BALERCIA, G.; FISHER, A. D.; CHIARINI, V.; ANDROTEST: a structured interview for the screening of hypogonadism in patient with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2006; v3:706-712.
- COVIELLO, A.D.; KAPLAN, B.; LAKSHMAN, K. M.; BHASIN, S; Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; v93:914-920 <https://doi.org/10.1210/jc.2007.1692>
- DA SILVA, M.; PELIZZARI, J.; LINARTEVISCHI, V. Folato e seu papel na depressão. *Fag Journal of Health, v. 1, n. 2, p. 201-209, 31 jul. 2019.* <https://doi.org/10.35984/fjh.v1i3.104>
- DELHEZ, M.; HANSENNE, M.; LEGROS, J.J.; Andropause and psychopathology: Minor symptoms rather than pathological ones. *Psychoneuroendocrinology* 2003; v28:863–874.
- DOHLE, G.R.; ARVER, S.; BETTOCCHI, C.; Guidelines on male hypogonadism. Arnhem (The Netherlands): European Association of Urology; 2012. Disponível em: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2015.pdf> acessado em janeiro de 2021.
- DRINKA, P.J.; JOHEM, A.L.; CUISSNIER, M.; BLOOM, R.; RUDMAN, I.; RUDMAN, D.; Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone. *J Am Geriatr Soc.* 1995; v43:899–901
- ELLIOTT, J.; KELLY, S.E.; MILLAR, A.C.; Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis *BMJ Open;* 2017; v7. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015284>
- FERRONATTO, G.F.; LINARTEVISCHI, V.F. Trombocitopenia induzida por heparina: patogênese, diagnóstico e tratamento. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v.42, s.2, p.89, 2020.* <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.150>

- GOLDS, G.; HOUDEK, D.; ARNASON, T.; Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol.* 2017; <https://doi.org/10.1155/2017/4602129>
- GRUENEWALD, D.; A.; MATSUMOTO, A. M.; Testosterone supplementation therapy for older men: Potential benefits and risks. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2003; 51(1), 101–115.
<https://doi.org/10.1034/j.1601-5215.2002.51018.x>
- HALL, S.A.; ARAUJO, A.B.; ESCHE, G.R.; Treatment of symptomatic androgen deficiency: results from the Boston Area Community Health Survey. *Arch Intern Med.* 2008;168(10):1070-1076
- HAJJAR, R. R.; KAISER, F. E.; MORLEY, J. E.; Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: A retrospective analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism;* 1997; v82(11), 3793–3796. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.11.4387>
- HINTIKKA J, NISKANEN L, KOIVUMAA-HONKANEN H, TOLMUNEN T, HONKALAMPI K, LEHTO SM, Hypogonadism, decreased sexual desire and long term depression in middle-aged men. *J Sex Med* 2009;6:2049-57
- HO, C.C.; TONG, S.F.; LOW, W.Y.; A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of long-acting testosterone treatment as assessed by the Aging Male Symptoms scale. *BJU Int* 2012; 110: 260.
- JOCKENHOVEL, F.; VOGEL, E.; REINHARDT, W.; REINWEIN, D.; Effects of various modes of androgen substitution therapy on erythropoiesis. *Eur J Med Res;* 1997; v2:293–298.
- KAUFMAN, J. M.; REGINSTER, J. Y.; BOONEN, S.; Treatment of osteoporosis in men. *Bone.* 2013; v53(1):134–144. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.11.018>
- KRAUSS, D.J.; TAUB, H.A.; LANTINGA, L.J.; Risk of blood volume changes in hypogonadal men treated with testosterone enanthate for erectile impotence. *J Urol.* 1991; v146:1566–1570.
- LORA, G.; GOLIN, C.; LISE, A.; LINARTEVICH, V. Avaliação da saúde mental de graduandos de medicina de uma instituição particular de ensino superior do oeste do estado do Paraná. *Fag Journal of Health,* v. 2, n. 3, p. 357-363, 2 set. 2020. <https://doi.org/10.35984/fjh.v2i3.231>
- MARESE, A.; FICAGNA, E.; PARIZOTTO, R.; LINARTEVICH, V. Principais mecanismos que correlacionam a microbiota intestinal com a patogênese da depressão. *Fag Journal of Health,* v. 1, n. 3, p. 232-239, 20 out. 2019. <https://doi.org/10.35984/fjh.v1i2.40>
- MARESE, ACM.; TANAKA, C.; LINARTEVICH, VF. Interrelação entre cirurgia bariátrica e transtorno depressivo maior. *Revista Théma et Scientia,* v.9, n.2, p.157-181, 2019. <http://www.themaetscientia.com/index.php/RTES/article/view/1069/992>
- MARTÍNEZ-JABALOYAS, J.M.; QUEIPO-ZARAGOZÁ, A.; PASTOR-HERNÁNDEZ, F.; CHUAN-NUEZ, P.; Testosterone levels in men with erectile dysfunction. *BJU Int;* 2006; v97:1278-1283.
- MATSUMOTO, A.M.; Fundamental aspects of hypogonadism on the aging male. *Reviews in Urology.* 2003; v5(S1):S3–S10
- MELLSTRÖM, D.; JOHNELL, O.; LJUNGGREN, O.; Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2006; 21(4):529–535. doi: 10.1359/jbmr.060110
- MENDES, C., MACHADO, D., & LINARTEVICH, V. (2020). Índice de dor neuropática em pacientes oncológicos e conduta farmacológica. *Fag Journal of Health,* v.2, n.4, p. 424-428, 2020. <https://doi.org/10.35984/fjh.v2i4.264>
- MIHAI, D. V.; SHOJI KIMURA, LILIANA VARTOLOMEI, SHAHROKH F. SHARIAT, Systematic Review of the Impact of Testosterone Replacement Therapy on Depression in Patients with Late-onset Testosterone Deficiency, *European Urology Focus,* 2020;v6(1): 170-177
- MOREIRA, E.D.; BESTANE, W.J.; BARTOLO, E.B.; FITTIPALDI, J.A.; Prevalence and determinants of erectile dysfunction in Santos, southeastern Brazil. *Sao Paulo Med J* 2002; 120: 49–54
- MORLEY, J.E.; SOLOMON, D.H.; The new geriatrics. *J Am Geriatr Soc.* 1990; v38:1373–1378.
- MULHALL, J. P.; TROST, L. W.; BRANNIGAN, R. E.; KURTZ, E. G.; REDMON, J. B.; CHILES, K. A.; LIGHTNER, D. J.; MINER, M. M.; MURAD, M. H.; NELSON, C. J.; PLATZ, E. A.; RAMANATHAN, L. V.; LEWIS, R. W.; Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *Journal Of Urology.* 2018; v200(2), 423–432. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.115>
- NAM, Y.; LEE, G.; YUN, J. M.; CHO, B.; Testosterone Replacement, Muscle Strength, and Physical Function. *World J Mens Health.* 2018; v36(2), 110–122.
- NETO, H.; CHAGAS, B.; SOARES, M.; LACHINSKI, R.; LINARTEVICH, V. Síndrome de Stevens-Johnson associada a fenitoína em pós-operatório de hemorragia intraparenquimatosa cerebral: relato de caso. *Fag Journal of Health,* v. 1, n. 4, p. 169-184, 20 dez. 2019. <https://doi.org/10.35984/fjh.v1i4.110>
- PASTUSZAK, A. W.; Current Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. *Sexual Health Reports.* 2014(3), 164–176. <https://doi.org/10.1007/s11930-014-0023-9>
- PERIN, L.; LINARTEVICH, V. Uso de antidepressivos no município de Capitão Leônidas Marques – PR. *Fag Journal of Health,* v. 1, n. 4, p. 44-48, 20 dez. 2019. <https://doi.org/10.35984/fjh.v1i4.120>
- POISK, C.; POISK, E.; MIOTTO, J. F.; LINARTEVICH, V. Psicopatologias na infância e na adolescência. *Fag Journal of Health,* v. 1, n. 4, p. 91-99, 20 dez. 2019. <https://doi.org/10.35984/fjh.v1i4.153>
- POPE, H.G.; COHANE, G.H.; KANAYAMA, G.; Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; v60:105–110.
- RHODEN, E. L.; MORGENTALER, A.; Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *New England Journal Of Medicine.* 2004 v350(5):482–492. <https://doi.org/10.1056/NEJMr022251>
- ROY, C.N.; SNYDER.; P.J.; STEPHENS-SHIELDS, A.J.; Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2017; v2:477: 480.
- RUIZ-OLVERA, S.F.; RAJMIL, O.; SANCHEZ-CURBELO, J.R.; VINAY, J.; RODRIGUEZ-ESPINOSA, J.; RUIZ-CASTAÑÉ, E.; Association of serum testosterone levels and testicular volume in adult patients. *Andrologia.* 2018; v50(3). <https://doi.org/10.1111/and.12933>.
- SILVA, A. P.; LINARTEVICH, V. Avaliação da origem das prescrições de medicamentos psicotrópicos em um município do oeste do Paraná. *Fag Journal of Health,* v. 1, n. 2, p. 150-153, 31 jul. 2019. <https://doi.org/10.35984/fjh.v1i2.100>
- SNYDER, P.J.; BHASIN, S.; CUNNINGHAM, G.R.; MATSUMOTO, A.M.; STEPHENS-SHIELDS, A.J.; CAULEY, J.A.; Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med* 2016; v374:611-624.
- STEVEN, R.W.; AINWRIGHT, S. E.; LIEBLICH, L. M.; Hypogonadism predisposes males to the development of behavioural and neuroplastic depressive phenotypes, *Psychoneuroendocrinology.* 2011; v36(9):1327-1341 <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.03.004>.
- STORER TW, BASARIA S, TRAUSTADOTTIR T, HARMAN SM, PENCINA K, LI Z, TRAVISON TG, MICIEK R, TSITOURAS P, HALLY K, HUANG G, BHASIN S. Effects of Testosterone Supplementation for 3 Years on Muscle Performance and Physical Function in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 v1;102(2):583-593. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2771>.
- VERMEULEN, A.; KAUFMAN, M.; Sex hormones, body composition and aging. *Aging Male* 1999; v2:8-15
- WANG, C.; SWEDLOFF, R.S.; IRANMANESH, A.; DOBS, A.; SNYDER, P. J.; CUNNINGHAM, G.; Transdermal testosterone
FAG Journal of Health – ISSN 2674-550X, 2021, v.3, n.1, p.88

- gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. Testosterone Gel Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; v85:2839-2853
- WINTERS, S.J.; Current status of testosterone replacement therapy in men. *Archives of Family Medicine.* 1999; v8(3):257–263.
- WOO, J.; KWOK, T.; LEUNG, J. C.; OHLSSON, C.; VANDENPUT, L.; LEUNG, P. C.; Sex steroids and bone health in older Chinese men. *Osteoporosis International.* 2012; v23(5):1553–1562. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1552-y>
- WHO - World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Report Series. 1994; v843:1–129
- ZARROUF, F. A.; ARTZ, S.; GRIFFITH, J.; SIRBU, C.; KOMMOR, M.; Testosterone and Depression. *Journal of Psychiatric Practice;* 2009; v15(4), 289–305. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000358315.88931.fc>