

Terapia com testosterona

Carmita Helena Najjar Abdo¹

Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

RESUMO

Descoberta e sintetizada na Alemanha na década de 1930, a testosterona foi utilizada em vários experimentos, além da reposição no hipogonadismo clinicamente diagnosticado. Seu uso aumentou nos anos 1970, principalmente na pesquisa clínica como contraceptivo masculino. Nos anos 1990, novas formulações foram disponibilizadas, mas emergiram dúvidas sobre a segurança da reposição, ensejando mais ensaios clínicos. Nas duas últimas décadas, sociedades médicas desenvolveram diretrizes, instituindo parâmetros de tratamento (níveis hormonais, resultados sintomáticos, monitoramento da segurança) e regulamentando a prescrição de testosterona. Recente publicação apresentou e discutiu as abordagens referentes à terapia com testosterona para homens, conforme atuais condutas adotadas por médicos dos Estados Unidos e da Europa. Na Europa, a motivação para a prescrição de testosterona está embasada no argumento de que a terapia de reposição beneficia o paciente, o que é apoiado por diretrizes. Nos Estados Unidos, o cenário varia: num extremo, reposição de testosterona sem testes prévios nem monitoramento terapêutico e pouca supervisão; no outro, testes laboratoriais extensivos e prescrição limitada. Duas diretrizes (da American Urological Association e da Endocrine Society) orientam sobre o uso adequado, mas não há controle formal. Apesar das diferenças entre o cenário europeu e o norte-americano, há semelhanças importantes: recomendações de diretrizes para que apenas homens com testosterona baixa e sinais/sintomas associados sejam candidatos ao tratamento, comprovação de eficácia clínica e segurança das terapias para serem aprovadas, práticas baseadas em evidências e opiniões de especialistas, melhora da qualidade de vida e longevidade, por meio de modelos financeiramente viáveis.

PALAVRAS-CHAVE: Hipogonadismo, saúde do homem, testosterona, tratamento farmacológico, Europa (Continente), Estados Unidos

INTRODUÇÃO

Descoberta e sintetizada na Alemanha na década de 1930, a testosterona serviu a várias finalidades experimentais, além da reposição no hipogonadismo clinicamente diagnosticado (pois os testes de testosterona não estavam ainda disponíveis de rotina nem eram precisos). Entre essas finalidades, estavam o aumento do desempenho militar e o controle de sintomas específicos, como a angina do peito. Nas décadas subsequentes, foi prescrita principalmente pelos endocrinologistas como terapia de reposição e substituição.¹

Seu uso se expandiu na década de 1970, quando passou a ser cada vez mais aplicada à pesquisa clínica como contraceptivo masculino, dadas as suas propriedades de supressão da espermatogênese.²

Na década de 1990, novas formulações de testosterona (adesivos transdérmicos, géis e injeções de ação prolongada) tornaram-se disponíveis. Simultaneamente, dúvidas sobre a segurança da reposição surgiram, especialmente em relação à saúde da próstata e do coração,³ ensejando ensaios clínicos, por vezes não bem desenhados e incapazes de fornecer respostas definitivas.

¹Psiquiatra, livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Editor responsável por esta seção:

Carmita Helena Najjar Abdo. Psiquiatra, livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Endereço para correspondência:

Carmita Helena Najjar Abdo

Rua Gil Eanes, 492 — São Paulo (SP) — CEP 04601-041

Tel. (11) 5092-5345 — E-mail: carmita.abdo@uol.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesse: nenhum.

Entrada: 10 de janeiro de 2018. Última modificação: 11 de janeiro de 2018. Aceite: 11 de fevereiro de 2019.

Além das indicações tradicionais, a testosterona passou a ser prescrita para o antienvelhecimento e para pacientes sem diagnóstico firmado ou sem avaliação regular dos níveis de esteroides sexuais, e sem parâmetros de segurança. Os próprios pacientes cobriam os custos dessas formulações. Tais ocorrências contribuíram para a preocupação sobre o uso da testosterona em geral.¹

Em recente publicação,¹ foram apresentadas e discutidas as abordagens referentes à terapia com testosterona para homens, conforme condutas adotadas na atualidade por médicos norte-americanos e europeus. O texto, conciso e elucidativo, foi redigido por Landon Trost, do Departamento de Urologia da Mayo Clinic (Estados Unidos) e por Michael Zitzmann, do Departamento de Clínica e Cirurgia do Centro de Medicina Reprodutiva e Andrologia da Universidade de Munster (Alemanha), a convite do Journal of Sexual Medicine.¹ Aqui apresentamos e comentamos os pontos mais relevantes dessa publicação, oferecendo, assim, oportunidade de uma reciclagem crítica para alguns e de aquisição de conhecimento para outros.

TENDÊNCIAS EUROPEIA E NORTE-AMERICANA

Nas duas últimas décadas, sociedades médicas começaram a desenvolver diretrizes, tornando a administração de testosterona melhor regulamentada. Parâmetros para o tratamento (níveis hormonais, resultados sintomáticos, monitoramento da segurança) foram, assim, instituídos.¹

Apesar de farta literatura sobre o assunto, o entendimento entre os profissionais sobre o papel, os riscos e os benefícios da terapia com testosterona é bastante limitado e a aplicação rotineira de testes padronizados ocorre na minoria de casos.⁴ Embora exista consenso entre diferentes especialidades sobre vários aspectos da prescrição da testosterona,² a tradução das melhores condutas para a prática clínica ainda é falha.¹

A partir da década de 2000, a investigação da “deficiência” e da reposição de testosterona resultou em aumento significativo nas prescrições norte-americanas, o que contrasta com mudanças relativamente pequenas nos padrões observados na Europa⁵ (aumento de ~ 90% *versus* 300% nos Estados Unidos⁴). Na década seguinte, no entanto, a prescrição de testosterona passou por uma “correção”, quando opiniões sobre seus benefícios se tornaram mais divulgadas, incluindo o posicionamento da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos.^{6,7}

Desta feita, o atual cenário de prescrição nos Estados Unidos é muito variável: num extremo, reposição de testosterona sem testes prévios, sem monitoramento terapêutico e com pouca supervisão; no outro, testes laboratoriais

extensivos são requisitados, bem como encaminhamento limitado para dosagem/prescrição. Os autores comentam que os pacientes “escolhem” o médico que melhor atende aos seus desejos.¹

Descoberta há quase 100 anos, portanto, a testosterona continua gerando controvérsias,¹ enfatizam os autores. Na sequência, é apresentado um resumo das semelhanças e diferenças entre as práticas de prescrição de testosterona na Europa e nos Estados Unidos (**Tabela 1**).

RAZÕES PARA PRESCRIÇÃO

Como os estudos revelaram benefícios potenciais da testosterona para além da área da medicina sexual (por exemplo, saúde metabólica e óssea), mais médicos europeus se dispuseram a prescrever esse hormônio. Esse conhecimento e a variedade de formulações (adesivos, géis, injeções de ação prolongada, doses orais) incrementaram as pesquisas e as prescrições. Pacientes se tornaram cada vez mais conscientes (por meio de publicações leigas), disseminaram-se simpósios patrocinados em congressos científicos e ensaios clínicos conduzidos pela indústria.¹ Na Europa, a motivação atual subjacente para os médicos prescreverem testosterona está fortemente baseada na ideia de que uma terapia de reposição beneficia o paciente, o que é apoiado por diretrizes da Associação Europeia de Urologia.^{8,9}

Diversos fatores também contribuíram para o aumento das prescrições nos Estados Unidos.^{4,11} A FDA facilitou regulamentações sobre o *marketing* farmacêutico direto ao consumidor;¹² a testosterona, como investimento de baixo risco para as empresas, não exigia o caro processo de aprovação regulatória, podendo ser facilmente sintetizada, além de não estar sob patente; baixos índices de testosterona foram detectados em um grande segmento da população, levando à terapia com testosterona para múltiplas indicações, inclusive “baixa energia” e “dificuldade de concentração”; o perfil de poucos efeitos adversos contribuiu, assim, como a ideia de uso de um hormônio fisiológico “natural”; e a promessa de restaurar ao corpo os níveis normais (juvenis).^{4,11}

Esses, entre outros fatores, respondem pelo crescimento do número de clínicas para a “saúde do homem” e pela multiplicação de profissionais treinados para essa área da medicina. Do ponto de vista acadêmico, também houve incentivos em favor da reposição de testosterona: financiamento para estudos, palestras, publicações, apoio da indústria às reuniões científicas, garantindo que a testosterona se tornasse tema comum e recorrente em discussões acadêmicas relacionadas à saúde do homem. De maneira semelhante ao que ocorreu na Europa, novas diretrizes norte-americanas surgiram, seguindo a tendência crescente de utilização desse hormônio.¹

AMBIENTE REGULATÓRIO ATUAL

Na Europa, a terapia de reposição de testosterona é reembolsada por seguros ou é oferecida gratuitamente aos pacientes, com coberturas diferenciadas variando conforme o seguro, o produto e o país específico. Alguns países (por exemplo, Alemanha) fornecem cobertura para todas as formulações de testosterona, enquanto outros (por exemplo, França e Bélgica) reembolsam terapias específicas, como injeções intramusculares de curta duração.¹ Formulações mais modernas (géis, injeções intramusculares de ação prolongada) estão disponíveis nesses países, mas devem ser pagas pelos pacientes.¹

A Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) apoia o uso de testosterona para

terapias de reposição em todos os tipos de hipogonadismo, uma vez que o diagnóstico tenha sido feito com base em diretrizes. Além disso, avaliações contínuas dos níveis de testosterona e a presença de sintomas são necessárias para a cobertura contínua. A EMA não considera que existam evidências claras de que a terapia de reposição de testosterona aumente o risco de câncer de próstata ou a taxa de eventos cardiovasculares, desde que as diretrizes sejam seguidas.¹³

A ação regulatória sobre a testosterona nos Estados Unidos está em reformulação. Segundo regulamentação recente da FDA (março de 2015), a testosterona só está aprovada para uso em população masculina específica, com causas genéticas, infecciosas, traumáticas ou similares de insuficiência de testosterona.¹⁴ Estas indicações compõem uma pequena

Tabela 1. Comparação das práticas de prescrição de testosterona entre Europa e Estados Unidos (adaptado de Trost e Zitzmann, 2018)¹

Opiniões gerais	Europa	Estados Unidos
Sobre testosterona	Divididas: clínicos pró-testosterona e reação contra suplementação de testosterona sem diagnóstico e supervisão apropriados	Similares às da Europa
Sobre tratar homens com hipogonadismo "clássico"*	Quase universalmente apoiado	Quase universalmente apoiado
Sobre o tratamento de homens com declínio de testosterona/hipogonadismo "funcional" associado à idade (por exemplo, deficiência de testosterona secundária à obesidade)	Apoio para terapia associada à idade e combinada com manejo de comorbidades no hipogonadismo funcional	Diretrizes apoiam Food and Drug Administration (FDA) sugere <i>off-label</i>
Diretrizes e políticas	Europa	Estados Unidos
Diretrizes específicas por região	European Association of Urology (EAU): Guidelines on Male Hypogonadism (2012; atualização em 2018) ⁸ Recomendações de International Society of Andrology (ISA), International Society for the Study of Aging Male (ISSAM), EAU, European Academy of Andrology (EAA) e American Society of Andrology (ASA): Investigation, Treatment and Monitoring of Late-onset Hypogonadism in Males ⁹	American Urological Association (AUA): Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline ¹⁰
Regulamentos de fabricação	Farmácias que vendem formulações de testosterona são reguladas por instituições nacionais ou regionais e só podem vender o produto quando este for prescrito	FDA regula venda/distribuição de produtos comerciais; farmácias estatais regulam formulações compostas
Cobertura do seguro	Europa	Estados Unidos
Cobertura para testosterona	Varia por país, indivíduo e terapia; os custos do paciente podem variar do mínimo até o equivalente a US\$ 200/mês	Varia por região, indivíduo e terapia; os custos do paciente podem variar do mínimo até US\$ 300-400/mês
Cobertura para consultas	Quase todos os planos de seguro	Quase todos os planos de seguro
Mercado	Europa	Estados Unidos
Mercado da testosterona	Mercado "antienvelhecimento"	Similar ao da Europa
Publicidade	Proibida publicidade de produtos farmacêuticos que exigem prescrição	Permitida publicidade direta ao consumidor
Taxa de prescrições	Reino Unido: aumento de 90% de 2001 a 2010 ⁵	Aumento de 359% de 2001 a 2011** ⁴

*Hipogonadismo clássico aqui definido como testosterona baixa em quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico ou hipogonadismo hipergonadotrófico, particularmente em homens jovens; exclui homens com baixos níveis de testosterona ou aqueles com declínio de testosterona associados à idade.

**Indica taxa de uso de testosterona em homens ≥ 40 anos.

porcentagem da coorte de homens que atualmente recebem testosterona: apesar deste esclarecimento, a sua utilização como terapia *off-label* é permitida e é, portanto, predominantemente regulada pela cobertura de seguro.¹ A fabricação e a distribuição de testosterona também são reguladas de forma variável: jurisdição federal ou estadual exercem controle de qualidade maior ou menor, respectivamente.^{15,16}

Da mesma forma, embora a FDA continue sendo a principal agência reguladora da testosterona comercialmente disponível nos Estados Unidos, padrões na administração mudaram drasticamente, e a modalidade de terapia é geralmente definida com base naquela preferida pelo plano de seguro do paciente. Os padrões de prática médica frequentemente são rígidos em relação aos requisitos de cobertura. Por exemplo, a frequência de administração de injeções de ação prolongada de testosterona é restrita a uma vez a cada 10 semanas, apesar de isso resultar em faixas subterapêuticas em uma porcentagem de indivíduos que necessitariam de administração mais frequente.¹

Atualmente, não há medidas de fiscalização de controle de qualidade além daquelas exigidas pelas seguradoras. É possível prescrever qualquer terapia em qualquer dose, optando-se por obter ou não testes de acompanhamento. Há diretrizes para orientar sobre o uso adequado de testosterona, incluindo duas recém-publicadas: da American Urological Association¹⁰ e da Endocrine Society.¹⁷ No entanto, não há

controles formais. É provável que a integração de melhores condutas à prática clínica será positivamente impactada pela introdução de medidas de controle de qualidade obrigatórias que são, em última análise, vinculadas ao reembolso e baseadas em diretrizes clínicas.¹

CONCLUSÃO

Apesar das diferenças entre o cenário europeu e o norte-americano, também há semelhanças importantes: recomendações de diretrizes para que apenas homens com testosterona baixa e sinais/sintomas associados sejam candidatos ao tratamento. Órgãos reguladores enfatizam a necessidade de comprovação de eficácia clínica e segurança das terapias para serem aprovadas, enquanto painéis de diretrizes apresentam as melhores práticas baseadas em evidências e opiniões de especialistas. Os fabricantes valorizam terapias que melhorem a qualidade de vida e a longevidade, por meio de modelos financeiramente viáveis.

Todos esses elementos trazem aos profissionais uma tarefa desafiadora, alertam os autores: transitar num espaço cada vez mais complexo, onde interesses conflitantes frequentemente se cruzam. Consequentemente, ainda há divergências referentes à prática clínica, aos interesses em pesquisa, às políticas públicas e de opiniões. Como é comum à medicina, as contradições podem ajudar o processo de descoberta, conduzindo a um consenso satisfatório.

REFERÊNCIAS

1. Trost L, Zitzmann M. Testosterone therapy: do American and European clinicians have different approaches? *J Sex Med.* 2018;15(10):1373-7. PMID: 30174267; doi: 10.1016/j.jsxm.2018.07.010.
2. Morgentaler A, Traish A. The History of testosterone and the evolution of its therapeutic potential. *Sex Med Rev.* 2018. pii: S2050-0521(18)30040-4. PMID: 29661690; doi: 10.1016/j.sxmr.2018.03.002.
3. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *New Engl J Med.* 2010;363(2):109-22. PMID: 20592293; doi: 10.1056/NEJMoa1000485.
4. Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med.* 2013;173(15):1465-6. PMID: 23939517; doi: 10.1001/jamainternmed.2013.6895.
5. Gan EH, Pattman S, H S Pearce S, Quinton R. A UK epidemic of testosterone prescribing, 2001-2010. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(4):564-70. PMID: 23480258; doi: 10.1111/cen.12178.
6. U.S. Food and Drug Administration. Draft guidance on testosterone. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM347050.pdf>. Acessado em 2018 (18 dez).
7. Grossmann M, Anawalt BD, Wu FC. Clinical practice patterns in the assessment and management of low testosterone in men: an international survey of endocrinologists. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(2):234-41. PMID: 25154540; doi: 10.1111/cen.12594.
8. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al. Guidelines on male hypogonadism. Disponível em: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Male-Hypogonadism-2017-pocket-1.pdf>. Acessado 2018 (18 dez).
9. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):507-14. PMID: 18955511; doi: 10.1530/EJE-08-0601.
10. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol.* 2018;200(2):423-32. PMID: 29601923; doi: 10.1016/j.juro.2018.03.115.
11. Anaissie J, DeLay KJ, Wang W, Hatzichristodoulou G, Hellstrom WJ. Testosterone deficiency in adults and corresponding treatment patterns across the globe. *Transl Androl Urol.* 2017;6(2):183-91. PMID: 28540225; doi: 10.21037/tau.2016.11.16

12. Ventola CL. Direct-to-consumer pharmaceutical advertising: therapeutic or toxic? *P T*. 2011;36(10):669-84. PMID: 22346300.
13. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Testosterone containing medicinal products. Procedure number: EMEA/H/A-31/1396. 09 October 2014. Disponível em https://www.ema.europa.eu/documents/referral/testosterone-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf. Acessado em 2018 (18 dez).
14. Desroches B, Kohn TP, Welliver C, Pastuszak AW. Testosterone therapy in the new era of Food and Drug Administration oversight. *Transl Androl Urol*. 2016;5(2):207-12. PMID: 27141448; doi: 10.21037/tau.2016.03.13.
15. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Report: Limited FDA Survey of Compounded Drug Products. Washington, DC: U.S. Food and Drug Administration; 2003. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/pharmacycompounding/ucm155725.htm>. Acessado em 2018 (11 jan).
16. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Consumer Update: The Special Risks of Pharmacy Compounding. Washington, DC: U.S. Food and Drug Administration; 2007. Disponível em: https://www.pharmwatch.org/reports/compounding_risks.pdf. Acessado em 2018 (11 jan).
17. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocr Metab*. 2018;103(5):1715-44. PMID: 29562364; doi: 10.1210/jc.2018-00229.