

## Diagnóstico e Tratamento do Hipogonadismo Masculino Tardio

Marta Alves, Celestino Neves, José Luís Medina

Serviço de Endocrinologia, Hospital de São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

O hipogonadismo masculino ou hipogonadismo de aparecimento tardio é uma entidade clínica que resulta de alterações do eixo hipotálamo-hipófise-testicular, as quais podem acompanhar as diversas adaptações hormonais e metabólicas associadas ao envelhecimento. Trata-se de um estado clínico sub-diagnosticado que pode repercutir-se na qualidade de vida do indivíduo com défice hormonal. A sua identificação, através do conhecimento das indicações de rastreio e orientação diagnóstica, contribuirá para uma optimização desta qualidade de vida. A dimensão desta questão amplia-se numa era em que a esperança de vida é progressivamente maior. Neste artigo fazemos uma revisão do tema que se pretende contribuir para um maior reconhecimento e tratamento desta condição.

**Palavras-chave:** hipogonadismo; homem; envelhecimento.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 24(1):13-22

### FISIOLOGIA DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TESTICULAR

A produção de GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) pelo hipotálamo é regulada por sinais estimulantes ou inibitórios, que têm origem no córtex cerebral e que são mediados por neurotransmissores. A sua libertação leva à produção e libertação de gonadotropinas, a FSH (*Follicle-Stimulating Hormone*) e a LH (*Luteinizing Hormone*) (1), verificando-se que a cada pulso de LH corresponde um pulso hipotalâmico de GnRH (2). Estas hormonas, por sua vez, actuam a nível gonádico levando à produção de testosterona (T) e contribuindo, de modo fundamental, para a espermatogénese. A LH estimula as células de Leydig a produzir T a partir do colesterol e a FSH estimula as células de Sertoli a produzir espermatozóides. Para que a espermatogénese seja qualitativa e quantitativamente eficaz é essencial a presença de níveis adequados de T nos túbulos seminíferos (1). A prolactina (PRL) potencia a acção da LH nas células de Leydig.

A FSH induz ainda a produção, pelas células de Sertoli, da proteína de ligação aos androgénios e da inibina B. Esta última suprime a espermatogénese por efeito parácrino e, indirectamente, pela supressão da FSH (*feedback* negativo) (1). A T e os seus metabolitos, o 17-beta estradiol (E2) e a di-hidrotestosterona (DHT), suprimem também a produção de gonadotropinas por um mecanismo de *feedback* negativo sobre o hipotálamo e a hipófise anterior.

É interessante recordar outras condicionantes da produção de T, nomeadamente o efeito da luz e a existência de um ritmo circadiano e circanual. É bem conhecida a produção de T pelo efeito da luz solar na pele, em particular na pele dos órgãos genitais. Verifica-se ainda que os seus níveis urinários se elevam na primavera

e no verão, sendo cerca de um terço mais elevados no fim do mês de Agosto, comparativamente ao mês de Fevereiro (3,4). A produção de T no jovem adulto saudável é também variável ao longo do dia. Este ritmo circadiano caracteriza-se por concentrações máximas de madrugada e concentrações mínimas ao anoitecer. O ritmo circadiano de produção de T desvanece-se com o envelhecimento (5).

### TESTOSTERONA E ÓRGÃOS-ALVO

Em circulação, a T existe sob três formas. A T pode encontrar-se ligada à SHBG (*sex hormone binding globulin*), forma esta que não está imediatamente disponível para os órgãos-alvo, já que a ligação é forte. Pode ainda ser encontrada em ligação com a albumina, uma ligação mais fraca, o que a torna facilmente disponível para os órgãos-alvo. Uma pequena percentagem de T, 1 a 2%, circula livremente (T livre). A T total (100%) resulta da soma das três formas em circulação. A T biodisponível (60%) é a fracção correspondente à soma da T livre com a T ligada à albumina (6).

Determinados tecidos requerem a configuração da DHT, obtida pela acção da 5 $\alpha$ -reductase, de modo que o efeito androgénico seja máximo. A T pode ainda ser aromatizada em E2, que exerce os seus efeitos ligando-se aos receptores estrogénicos (1).

### FUNÇÕES DA TESTOSTERONA

A T contribui para o aumento da força e volume muscular, influencia a síntese hepática de proteínas séricas,

actua no tecido adiposo, reduzindo a massa gorda, acelera o crescimento linear dos ossos e é importante no encerramento das epífises, durante a puberdade, e na manutenção da densidade mineral óssea. Tem ainda um papel a nível cerebral influenciando a líbido, a agressividade e a cognição. É também determinante na distribuição da pilosidade corporal e facial com padrão masculino, no desenvolvimento de calvície e na produção de *sebum* na pele. Tem efeitos hematológicos, aumentando a hemoglobina e o hematócrito, através da actuação directa na medula óssea, onde estimula as *stem cells*, ou no rim, estimulando a produção de eritropoietina. Contribui também para o crescimento peniano, a espermatogénese, o crescimento e a função prostática (1).

## HIPOGONADISMO

O hipogonadismo no homem é um síndrome clínico que resulta da falência do testículo na produção de níveis fisiológicos de T e na produção de um número normal de espermatozoides, devido à disrupção em um ou mais níveis do eixo hipotálamo-hipófise-gonádico (5).

A falência testicular primária resulta em níveis baixos de testosterona, alteração da espermatogénese e elevação dos níveis de gonadotropinas. A falência testicular secundária associa-se a níveis baixos ou normal-baixos de gonadotropinas e a níveis reduzidos de T.

Existem ainda indivíduos com hipogonadismo de etiologia primária e secundária em simultâneo, estando inseridos neste grupo muitos dos indivíduos com hipogonadismo de aparecimento tardio (7).

## ENVELHECIMENTO ENDÓCRINO

Durante o envelhecimento assiste-se a um declínio da função de diferentes sistemas hormonais, nomeadamente a uma diminuição da secreção de hormona de crescimento, com conseqüente diminuição dos níveis de IGF-1 (somatopausa), diminuição da libertação de LH e FSH e da produção de estradiol e testosterona (menopausa e andropausa) e a uma diminuição da actividade das células do córtex da supra-renal, produtoras de di-hidroepiandrostenediona (adrenopausa), sem que se observem alterações significativas nos níveis de ACTH e cortisol. Pensa-se que, de facto, exista um *pacemaker* central a nível do hipotálamo ou em áreas cerebrais superiores, que associadamente às alterações nos órgãos periféricos (ovários, testículos, supra-renal), regule o processo do envelhecimento destes eixos endócrinos (1).

## HIPOGONADISMO DE APARECIMENTO TARDIO

O hipogonadismo associado à idade não se desenvolve tão claramente no homem como na mulher. Os níveis de

androgénios diminuem de forma gradual e frequentemente subtil (*vs* diminuição brusca da produção de estrogénios na mulher, justificando o termo “menopausa”). Este declínio nos níveis de T, quando associado a sinais ou sintomas, tem sido chamado de andropausa, mas este termo foi substituído por (*partial*) *androgen deficiency of the aging male* ([P]ADAM) ou *late onset hypogonadism* (hipogonadismo de aparecimento tardio), já que a redução da produção é gradual, e não brusca (8).

A apresentação clínica pode variar em diferentes indivíduos. Habitualmente os doentes referem que já não são capazes de fazer algo que habitualmente faziam, sentindo sobretudo falta de energia. Verifica-se, geralmente, uma acumulação de gordura corporal e uma diminuição da força muscular. Dado que a testosterona é necessária para a manutenção da densidade mineral óssea, o indivíduo pode apresentar osteoporose, fracturas ou dor lombar. Quando a descida dos níveis é marcada, pode ocorrer diminuição da pilosidade corporal ou outras queixas inespecíficas como a fadiga, a ausência de sensação de bem-estar, a falta de energia ou alterações do humor.

No que respeita à função sexual, não se mostrou a existência de uma correlação entre esta e os níveis de T, se estes se encontrarem no intervalo normal. Contudo, verifica-se a diminuição da líbido e da potência sexual em indivíduos com níveis de T reduzidos. Não esquecer, contudo, que no homem idoso hipogonádico, a disfunção erétil é geralmente multifactorial (6).

Há alguns anos, apenas as implicações na função sexual alertariam para o défice hormonal. Actualmente, sintomas inespecíficos no homem de meia-idade devem levar à ponderação desta hipótese diagnóstica (6).

A diminuição dos níveis de T total e livre associada à idade foi confirmada em vários estudos longitudinais e transversais. Resulta de alterações da função testicular e hipotálamo-pituitária (9,10).

A resposta da T à LH e da LH à GnRH estão atenuadas em comparação com indivíduos mais jovens e também ocorrem alterações nos mecanismos de *feedback*. A elevação da LH é inferior ao que se esperaria (normal ou apenas ligeiramente aumentada) para os níveis reduzidos da T, reflectindo uma atenuação da função hipofisária e um reajustamento do gonadostato (1). No entanto, podemos-nos deparar com níveis de LH e FSH reduzidos, elevados ou inapropriadamente normais.

Os níveis de T livre e biodisponível são baixos. Os níveis de T total são baixos ou normal-baixos. A SHBG encontra-se frequentemente elevada. A testosterona livre desce mais rapidamente na idade avançada, devido ao aumento da SHBG (1).

Este declínio nos níveis de testosterona total inicia-se depois dos 30 anos.

O *Baltimore Longitudinal Study of Aging* estudou a prevalência de hipogonadismo de aparecimento tardio e verificou, na oitava década, uma prevalência de T total baixa de 30% e de T livre de 50% (10).

Em estudos transversais, a descida anual na T total e livre é de 1,0% e 1,2%, respectivamente (11). A taxa de declínio da T associada à idade varia, no entanto, em

diferentes indivíduos (10,12).

O *Massachusetts Male Aging Study* (9) foi o estudo em que pela primeira vez se estimou a prevalência e a incidência do défice de androgénios em adultos/idosos saudáveis, num estudo prospectivo longitudinal, usando critérios de diagnóstico tanto clínicos como bioquímicos. Foi feito um seguimento de 1691 homens por um período médio de 8,8 anos, com idades compreendidas entre os 40 e 69 anos (9). A prevalência do défice sintomático de androgénios basal e durante o seguimento foi de 6 e 12,3%, respectivamente (9). A prevalência aumentou significativamente com a idade. De acordo com estes dados previa-se uma incidência de 481.000 novos casos de défice de androgénios/ano em homens americanos com idades compreendidas entre 40 e 69 anos (13).

O EPIC-Norfolk Study (14) é um estudo prospectivo caso-controlo, que estabelece a relação entre os níveis de T e a mortalidade devida a todas as causas, a doença cardiovascular e cancro. Mais de 11500 homens, com idades compreendidas entre os 40 e 79 anos, foram introduzidos entre 1993 e 1997 e seguidos até 2003. Os níveis de T no início do estudo mostraram-se inversamente proporcionais à mortalidade por todas as causas (825 mortes), mortalidade por doença cardiovascular (369 mortes) e mortalidade por cancro (304 mortes). Um aumento da T em 6 nmol/L (~1DP) associou-se a um *odds ratio* de 0,81 para a mortalidade. Concluiu-se que a concentração de T se associa inversamente com a mortalidade por doença cardiovascular e por todas as causas (14). Assim, os níveis baixos de T poderiam ser considerados como factor preditivo de doença cardiovascular (14).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hipogonadismo deve ser considerado apenas no homem com sinais e sintomas compatíveis em associação com níveis baixos de T plasmática (15). O limiar de T abaixo do qual ocorrem sintomas de défice de androgénios e efeitos adversos não é conhecido e pode ser dependente da idade. Além disso, o nível de T abaixo do qual se obtém benefícios com a administração exógena também é desconhecido e pode variar entre indivíduos e em diferentes órgãos-alvo (15-17). Assim, a evidência actual não sustenta o uso de um limiar arbitrário abaixo do qual exista um défice sintomático de androgénios e que confirme o diagnóstico de hipogonadismo em todos os indivíduos (15). O limite inferior do "normal" é, provavelmente, o ponto mais controverso deste tema.

Na prática clínica, cada laboratório deverá desenvolver o seu próprio intervalo de referência e deve ser considerado como limiar o limite inferior da normalidade para jovens saudáveis. Os doseamentos devem ser feitos entre as 7 e as 10h00, quando ocorre o pico de secreção, no contexto da variação diurna da T no homem jovem (6).

Recomenda-se, como teste inicial, o doseamento da T total de manhã, no período de tempo já mencionado. Se

se detectarem níveis baixos, deve-se confirmar o diagnóstico, repetindo o doseamento da T total de manhã e, em alguns indivíduos, o doseamento da T livre ou biodisponível (15). A determinação da T biodisponível pode ser obtida por cálculo (métodos de Vermeulen e Sodergard) ou por método laboratorial. Este último, utilizando a precipitação da SHBG, por exemplo, por sulfato de amónia ou pela concanavalina-A, com posterior doseamento de T por cromatografia líquida-espectrometria de massas em tandem, associa-se a resultados mais fiáveis do que os determinados por cálculo (18).

Na interpretação destes resultados deverá ter-se em consideração o seguinte: 30% dos homens com um primeiro doseamento indicando hipogonadismo ligeiro podem apresentar um valor normal na repetição; 15% dos homens jovens saudáveis podem apresentar um nível de testosterona abaixo do limite inferior da normalidade durante as 24 horas (19); a existência de um ritmo circadiano, ritmo circanual, a secreção episódica, a existência de variações entre doseamentos e entre métodos. Os níveis hormonais podem também ser afectados por doença e pela influência de certos fármacos (por exemplo, opiáceos e glucocorticóides). Alterações da concentração da SHBG podem também alterar os doseamentos de T (15). Atender ao facto de os níveis de SHBG se elevarem nas seguintes condições: envelhecimento, cirrose hepática, hipertiroidismo, uso de anticonvulsivantes, uso de estrogénios e infecção por HIV (15). Estão diminuídos os níveis de SHBG em doentes com obesidade moderada, síndrome nefrótica, hipotiroidismo e naqueles que tomam glicocorticóides, progestagénios e esteróides androgénicos (15).

Nas suas recomendações de tratamento, a ISA - *International Society of Andrology*, a ISSAM - *International Society for the Study of the Aging Male* e a EAU - *European Association of Urology* recomendam a reposição com testosterona se T total for inferior a 2,3 ng/ml (8,0 nmol/l). Perante valores de T total de 2,3 a 3,5 ng/ml, sugere-se aprofundamento da investigação e se T total superior a 3,5 ng/ml (12,2 nmol/l) não existe necessidade de tratamento (20). No seu algoritmo de investigação, a *Endocrine Society* considera baixos os valores de T total inferiores a 300 ng/dl (10,4 nmol/l) (15). Contudo, como já referido, chama-se a atenção para o facto de o limite inferior do intervalo de referência poder ser diferente em diferentes laboratórios (limite inferior do normal para o jovem adulto). Este valor deverá ser confirmado com um segundo doseamento de T total ou T livre/biodisponível, quando se suspeita de alteração dos níveis de SHBG. Deve ainda excluir-se a presença de condições que possam interferir com os níveis de T como doença, certos fármacos ou o défice nutricional. Os níveis de LH e FSH devem também ser doseados. Se estes doseamentos são compatíveis com hipogonadismo secundário, deverá ser excluída hiperprolactinemia, hemocromatose (saturação da transferrina) e outras doenças infiltrativas, apneia obstrutiva do sono e causas genéticas. A determinação de outras hormonas produzidas pela adeno-hipófise é importante na suspeita clínica de hipopituitarismo ou se o

hipogonadismo for grave (T total <150 ng/dl). Deverá pedir-se RMN hipofisária para exclusão de doença infiltrativa, tumor hipofisário ou hipotalâmico quando se está perante hipogonadismo secundário grave, pan-hipopituitarismo, hiperprolactinemia persistente ou sinais e sintomas de efeito de massa (5).

Segundo a *European Association of Urology*, se a repetição do doseamento de T total cai na “zona cinzenta” (valores entre 2,3 e 3,5 ng/ml) pode recorrer-se a outros métodos para esclarecimento: T livre, T biodisponível (após precipitação da SHBG por sulfato de amónia) ou o doseamento da SHBG e cálculo da T livre ou T biodisponível (20).

Se os níveis de T total e livre se encontram nesta “zona cinzenta” e existem sintomas compatíveis com hipogonadismo é legítimo tentar-se uma prova terapêutica com testosterona de curta duração de acção e por um curto período de tempo, por exemplo, durante 3 meses (6).

Segundo as recomendações da *Endocrine Society*, o tratamento pode ser iniciado em homens sintomáticos e com níveis baixos de T, com o objectivo de induzir e manter as características sexuais secundárias, melhorar a função sexual, a sensação de bem-estar, a massa e a força musculares e a densidade mineral óssea (5).

No que respeita a homens com baixos níveis de T e diminuição da libido e/ou disfunção erétil, é sugerida o tratamento com testosterona após avaliação de causas subjacentes de disfunção erétil e consideração de terapêuticas já estabelecidas.

## TRATAMENTO

O início da terapêutica deve ser considerado, individualmente, após discussão das incertezas sobre riscos e benefícios da terapêutica com testosterona no homem com hipogonadismo de aparecimento tardio.

Não se chegou a acordo relativamente ao nível de T abaixo do qual o tratamento deva ser oferecido ao indivíduo sintomático. Dependendo da gravidade das manifestações clínicas, alguns estudos defendem o tratamento de homens sintomáticos com níveis de T inferiores a 3 ng/ml (10,4 nmol/l), enquanto outros preferem um nível inferior a 2 ng/ml (6,9 nmol/l). Faz-se ainda uma recomendação contra uma política geral de tratamento de todos os homens idosos com baixos níveis de testosterona (5).

No mercado nacional e internacional podem ser encontradas diferentes formulações de testosterona. Recomenda-se a utilização semanal de 75 a 100 mg de enantato ou cipionato de testosterona, por via intramuscular, ou 150 a 200 mg a cada 2 semanas (Testoviron® Depot/Sustenon 250®). Os adesivos transdérmicos não genitais de 5 mg de testosterona (Testopatch®) podem ser aplicados durante a noite na pele do dorso, coxa, ou parte superior do braço, afastados de áreas de pressão. A testosterona existe ainda sob a forma de gel que deve ser aplicado diariamente sobre área de pele não exposta e não genital. São geralmente usados 5 a 10 g de gel de

testosterona (Testim®/Testogel®). A testosterona bucal bioadesiva (Striant® 30 mg) pode ser aplicada na mucosa oral duas vezes por dia. O undecanoato de testosterona está disponível em formulação oral, 40 a 80 mg (Andriol T®) administrados duas a três vezes por dia com as refeições, ou injectável (Nebido®), administrado a cada 10 a 14 semanas, a última sendo a opção mais cómoda, mas também a mais dispendiosa (5).

O objectivo do tratamento é atingir-se um valor de T total na parte inferior do intervalo de referência para o homem jovem [400–500 ng/dl (14,0 –17,5 nmol/l)].

As formulações terapêuticas devem ser escolhidas de acordo com a conveniência para o doente, a farmacocinética, a dose necessária e os custos inerentes.

## MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Recomenda-se uma reavaliação três meses após o início do tratamento e, depois, anualmente para constatação da melhoria dos sintomas e aferição da existência de efeitos adversos (5).

Os indivíduos tratados com preparações de cipionato ou enantato de testosterona, devem fazer os doseamentos de monitorização a meio do intervalo entre injeções. Se a T for superior a 7 ng/ml (24,5 nmol/l) ou inferior a 3,50 ng/ml (12,3 nmol/l), deve ajustar-se a dose ou a frequência das administrações. Em doentes tratados com adesivo transdérmico, os doseamentos devem efectuar-se 3 a 12 h após a aplicação do adesivo. Quando se usa gel transdérmico o doseamento pode ser feito em qualquer altura a partir de 1 a 2 semanas depois do início do tratamento. Se o doente usa a testosterona bucal bioadesiva os doseamentos fazem-se imediatamente antes ou depois de nova aplicação. A utilização de undecanoato de testosterona oral implica o doseamento 3 a 5 h após ingestão. Se se utilizar undecanoato de testosterona injectável, deve-se dosear imediatamente antes de uma nova injeção (5).

Recomenda-se sempre, a cada visita, a avaliação de sinais e sintomas de efeitos adversos específicos para cada formulação. Em doentes medicados com ésteres de testosterona injectáveis questionar sobre possíveis flutuações do humor e da libido e dosear hematócrito, para detecção precoce de eritrocitose excessiva, especialmente nos mais idosos. Os indivíduos que usam preparações transdérmicas podem apresentar reacções cutâneas locais. Com a formulação em gel, deve proteger-se a área de aplicação com roupa e lavar a pele antes de se estabelecer contacto directo com outras pessoas, já que o seu resíduo pode ser transferido para outros. A testosterona bucal bio-adesiva pode provocar alterações no paladar, bem como irritação da mucosa oral (5).

## BENEFÍCIOS TERAPÊUTICOS

Os potenciais benefícios terapêuticos associados ao

tratamento substitutivo com testosterona estão sumarizados na tabela 1 e pormenorizados no texto que se segue.

**Tabela 1 - Potenciais efeitos benéficos do tratamento substitutivo.**

---

**Potenciais Efeitos Benéficos do Tratamento Substitutivo com Testosterona**

---

Aumento da densidade mineral óssea (DMO)  
 Redução da massa gorda  
 Aumento da massa magra  
 Aumento da força muscular  
 Redução do colesterol total e LDL  
 Aumento da sensibilidade à insulina  
 Melhoria da libido  
 Melhoria da disfunção erétil  
 Aumento da satisfação sexual  
 Melhoria da qualidade de vida (QdV)  
 Melhoria de funções cognitivas

---

**Densidade mineral óssea (DMO)**

Estudos randomizados controlados por placebo com 1 a 3 anos de duração que avaliaram o efeito do tratamento destes indivíduos na DMO mostram resultados imprecisos e inconsistentes. Kenny e colaboradores seguiram indivíduos tratados durante um ano e não verificaram benefícios significativos a este respeito (21). Dois estudos mais longos mostraram um efeito moderado na DMO lombar (aumento de 2%) mas não a nível do colo do fémur (22-3).

Não existem estudos sobre o efeito da testosterona no risco de fracturas ósseas, no entanto, a razão de risco aumenta com o grau de hipogonadismo.

Recomenda-se a determinação da DMO em homens com défice de androgénios grave ou que apresentem fracturas desproporcionais ao trauma. Deve repetir-se a determinação da DMO da coluna lombar e do colo do fémur 1 a 2 anos após início do tratamento no homem com osteoporose ou com fracturas desproporcionais ao trauma (5).

**Composição corporal**

Num estudo que envolveu 96 homens com mais de 65 anos tratados com testosterona ou placebo durante 36 meses, verificou-se aumento dos níveis de T de  $367 \pm 7,9$  ng/dL para  $625 \pm 249$  ng/dL ( $P < 0,001$ ) após 6 meses de tratamento, tendo-se mantido os níveis até ao final do estudo (23). Neste estudo, verificou-se a diminuição da massa gorda ( $-3,0 \pm 0,5$  kg) ( $P < 0,005$ ) e o aumento da massa magra ( $1,9 \pm 0,3$  kg) ( $P < 0,01$ ) no grupo tratado

com testosterona, resultados significativamente diferentes dos observados no grupo placebo (23).

Em diferentes estudos o tratamento associa-se a um aumento significativo na massa magra e a uma maior redução da massa gorda relativamente aos doentes a tomar placebo, sem que contudo se observem alterações significativas no peso entre os grupos (22-7).

**Força muscular e capacidade física**

No que respeita aos membros superiores, em diferentes estudos, o tratamento com testosterona associou-se a um aumento na força de preensão em comparação com os grupos placebo (3,3 kg; IC95%: 0,7; 5,8) (28-30). As alterações na força muscular dos membros inferiores e medidas de capacidade física estão descritas em poucos estudos e os dados são inconsistentes. Um estudo em particular não mostrou diferenças significativas na capacidade física (força de extensão e flexão do joelho a 60 e 180°, força de preensão, velocidade da caminhada) entre os 2 grupos (23).

Um outro estudo, randomizado e controlado por placebo, que envolveu 70 homens com idade superior a 65 anos, com níveis de T inferiores a 3,5 ng/mL, comparou o tratamento de testosterona com ou sem finasteride durante 36 meses. Três anos depois, verificou-se uma melhoria dos tempos de *performance* física, aumento da força de preensão e força dos membros inferiores no grupo tratado com testosterona independentemente da co-administração de finasteride. Verificou-se ainda um aumento significativo da massa magra (+3,8 kg) e da DMO na coluna lombar ( $+10,2 \pm 1,4\%$ ) e na anca ( $+2,7 \pm 0,7\%$ ) (29).

**Líbido e disfunção erétil**

Para níveis de T inferiores a 3 ng/ml, o estudo mais longo que avaliou os efeitos da reposição de testosterona na libido, teve uma duração de seguimento de 6 meses. Os resultados foram inconsistentes, mas à semelhança de outros estudos favorecem uma melhoria deste parâmetro (31-5). Em homens com disfunção erétil ou diminuição da libido, com níveis de T superiores a 3 ng/ml, não se observaram efeitos significativos na libido (36-8).

Jain e colaboradores fizeram uma meta-análise de 16 estudos publicados, tendo concluído uma melhoria da DE em 57% dos indivíduos (39). Quatro estudos randomizados controlados por placebo, dois dos quais paralelos e dois cruzados, que envolveram doentes com níveis de T inferiores a 3 ng/ml, mostraram resultados inconsistentes no que respeita aos efeitos na disfunção erétil (31,32,36,40).

Em estudos que se debruçaram sobre o efeito da testosterona na libido e na disfunção erétil em homens hipogonádicos, o tratamento associou-se a melhoria mais acentuada na libido e a melhorias não significativas da disfunção erétil em comparação com os grupos placebo (5).

### Outros efeitos sexuais

No que respeita a outros *outcomes* como o orgasmo, a função ejaculatória, a actividade sexual e a satisfação sexual, dois estudos controlados com placebo revelaram resultados positivos, não significativos, no grau de satisfação sexual (32,41). No geral, o tratamento com testosterona é positivo, mas os dados derivam de alguns estudos com resultados inconsistentes e incompletos o que impede extrapolações seguras.

### Qualidade de vida (QdV)

Quatro estudos randomizados controlados por placebo referiram-se aos efeitos do tratamento na QdV. Os resultados foram inconsistentes e imprecisos. Apenas se verificou melhoria significativa no domínio da função física (42-45).

### Depressão

O tratamento com testosterona melhora os aspectos positivos do humor e reduz os aspectos negativos (46). Estudos não controlados mostram melhoria na energia e sensação de bem-estar com o tratamento (47).

Uma revisão sistemática de 3 estudos randomizados não encontrou efeitos significativos do tratamento com testosterona, durante 3 ou mais meses, na depressão em idosos com níveis baixos ou normal-baixos de T (32, 42,48).

Os resultados inconsistentes e imprecisos limitam a generalização das conclusões.

### Cognição

Os efeitos da testosterona na função cognitiva são fracamente compreendidos; alguns estudos mostram efeitos discretos na cognição visuo-espacial, memória verbal e fluência verbal (49,50).

Três estudos randomizados controlados por placebo, um dos quais estudou doentes com Doença de Alzheimer com baixos níveis de T, revelam efeitos imprecisos e não significativos em diversas dimensões do domínio cognitivo (42,51,52).

### Risco cardiovascular

Níveis reduzidos de T no homem constituem um factor de risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica e diabetes tipo 2 e associam-se, de forma independente, com os componentes individuais da síndrome metabólica - obesidade visceral, resistência à insulina, hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia. Estudos epidemiológicos mostram um aumento da mortalidade em homens com baixos níveis de T. O tratamento substitutivo associa-se a redução do perímetro da cintura, do colesterol total e LDL e citocinas pró-inflamatórias circulantes e melhora a sensibilidade à insulina e o controlo glicémico em diabéticos. A testosterona apresenta também efeitos benéficos

relacionados com *angina pectoris*, isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca (53).

## EFEITOS ADVERSOS

A utilização de doses substitutivas de testosterona em homens jovens hipogonádicos associa-se a baixa frequência de efeitos adversos (54). São efeitos adversos comuns o aumento do hematócrito, acne, pele oleosa e hipersensibilidade mamária. É baixa a frequência de aumento mamário, apneia do sono e alterações prostáticas em estudos com jovens hipogonádicos. A tabela 2 sumariza os potenciais efeitos adversos associados ao tratamento substitutivo com testosterona.

Tabela 2 - Potenciais efeitos adversos do tratamento substitutivo.

### Potenciais Efeitos Adversos do Tratamento Substitutivo com Testosterona

#### Efeitos adversos para os quais existe evidência da sua associação com a administração de testosterona

- Eritrocitose
- Acne e pele oleosa
- Deteção de neoplasia prostática subclínica
- Crescimento da neoplasia prostática metastática
- Redução da espermatogénese e fertilidade

#### Efeitos adversos pouco comuns para os quais a evidência da sua associação com a administração de testosterona é fraca

- Ginecomastia
- Alopécia
- Agravamento dos sintomas de HBP
- Crescimento da neoplasia mamária
- Indução ou agravamento do síndrome de apneia obstrutiva do sono

HBP - hiperplasia benigna da próstata

### Hematócrito

A administração de testosterona associa-se a um aumento da hemoglobina que é dose-dependente. Este aumento é maior em idosos (55). Deve obter-se um hemograma basal, aos 3 meses e a partir de então, anualmente. Se o hematócrito aumentar para um valor superior a 54%, deve interromper-se o tratamento até que haja diminuição para um nível seguro. Deve-se igualmente excluir hipóxia e apneia do sono. O tratamento pode ser reiniciado com dose mais baixa (5).

### PSA e próstata

Num estudo de Snyder e colaboradores, o PSA médio

aumentou discretamente aos 6 meses de tratamento com testosterona, com significância estatística ( $P < 0,001$ ) e permaneceu relativamente estável até ao final do estudo (56). O PSA médio não se alterou durante os 36 meses de tratamento no grupo placebo. O fluxo urinário, volume urinário pós-miccional e o número de eventos prostáticos clinicamente significativos durante os 3 anos do estudo foram semelhantes nos 2 grupos (56).

Numa revisão sistemática de 19 estudos randomizados com homens idosos, a taxa combinada de eventos prostáticos foi significativamente maior no grupo tratado vs placebo (54). No grupo tratado com testosterona foram mais prevalentes a neoplasia da próstata, PSA superior a 4 ng/ml e a realização de biópsias prostáticas, embora, isoladamente, as diferenças entre grupos não tenham sido estatisticamente significativas (54).

O tratamento de homens idosos com testosterona associou-se a um maior risco de detecção de eventos prostáticos e de hematócrito superior a 50% (54).

Numa revisão, o aumento médio do PSA após início da testosterona foi de 0,3 ng/ml no jovem hipogonádico e 0,44 ng/ml no homem idoso (57). De considerar que os doseamentos de PSA apresentam uma variabilidade inter-doseamento considerável (58).

Num estudo retrospectivo de Coward e colaboradores os níveis de PSA mantiveram-se estáveis após normalização dos níveis de testosterona por um período igual ou superior a 5 anos. Concluíram que a neoplasia prostática pode ser eficazmente diagnosticada e tratada nestes indivíduos e que a sua incidência entre homens em terapêutica substitutiva não é maior do que na população geral (59).

Deve ser feito o toque rectal e o doseamento de PSA antes do início do tratamento, aos 3 meses, e a partir daí de acordo com directrizes de rastreio do cancro da próstata, dependentes da idade e raça do indivíduo. A observação em consulta de Urologia será necessária se: PSA superior a 4,0 ng/ml, aumento do PSA superior a 1,4 ng/ml num intervalo inferior a 12 meses de tratamento, velocidade de PSA (aumento do PSA em ng/ml/ano) superior a 0,4 ng/ml/ano tendo como referência o valor de PSA após 6 meses de tratamento, que apenas deve ser usado quando se dispõe de dados de pelo menos 2 anos, o exame rectal (toque rectal) com alterações ou *score* de sintomas prostáticos da *American Urological Association* (AUA) superior a 195.

### Perfil metabólico e eventos cardiovasculares

O tratamento não parece associar-se a aumento de incidência de doença cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, *angina pectoris* ou a alterações significativas do perfil lipídico. No homem idoso hipogonádico verificou-se uma diminuição modesta do colesterol HDL ou ausência de alteração no perfil lipídico. Page e colaboradores mostraram diminuição CT e LDL nos grupos tratados com testosterona (29).

O tratamento não foi associado a fenómenos tromboembólicos.

Muller e colaboradores encontraram correlação inversa entre níveis de T livre e a progressão da espessura média da íntima-média-carotídea (carótida comum) ao longo de 4 anos de seguimento (60,61).

### RECOMENDAÇÕES DE NÃO-TRATAMENTO DO HIPOGONADISMO

Não deverá ser iniciado tratamento se se estiver perante uma das seguintes situações: neoplasia da próstata ou mama, nódulo ou endureção palpável ou PSA superior a 3 ng/ml sem avaliação urológica prévia, eritrocitose (hematócrito superior a 50%), hiperviscosidade, apneia obstrutiva do sono não tratada, hiperplasia benigna da próstata grave não tratada com *score* sintomático AUA/IPSS (*International prostate symptom score*) superior a 19 e insuficiência cardíaca classe III/IV (5).

### VARIABILIDADE NA RESPOSTA AO TRATAMENTO

A considerável variação na resposta ao tratamento observada entre idosos pode estar relacionada com variações no gene do receptor de androgénios que se localiza no cromossoma X. Esta variabilidade parece estar relacionada com o polimorfismo da repetição CAG no exão 1 do gene do receptor de androgénios. A repetição CAG codifica uma poliglutamina; varia, normalmente, entre 6 a 37 repetições (20 a 22, em média). O número de repetições CAG associa-se inversamente com a actividade transcripcional do gene (62). Verifica-se que quanto menor o número de repetições, mais cedo é detectada a hiperplasia prostática e maior o seu grau (63). Krithivas e colaboradores demonstraram que esta repetição também se associa à diminuição dos níveis de testosterona associados à idade (64). Quanto menor o nº de repetições, maior a redução nos níveis de T64. Em doentes tratados com testosterona durante 36 meses, quanto menor o número de repetições constatado, mais significativo foi o aumento prostático observado (62).

O crescimento da próstata com o tratamento com testosterona em homens hipogonádicos, será fortemente influenciado por factores genéticos, estando associado a um menor número de repetições. Esta correlação genética poderá ter importantes implicações terapêuticas nomeadamente na selecção futura de homens idosos para tratamento (1).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em estudos randomizados, controlados por placebo, com 1 a 3 anos de duração, em homens com hipogonadismo de aparecimento tardio foram observados níveis sustentados de testosterona (21,22,41). Apesar disso, na generalidade, os estudos com testosterona em idosos caracterizam-se por pequenas amostras e pela inclusão

de homens assintomáticos (com níveis baixos de T), não fornecendo força suficiente para clarificar ganhos substanciais com a terapêutica, assim como repercussões sobre a taxa de eventos prostáticos e cardiovasculares (5).

Os efeitos do tratamento com testosterona na progressão da aterosclerose e na taxa de eventos cardiovasculares não foi estudada em ensaios randomizados e são importantes; mesmo pequenas modificações nas taxas de incidência de doença cardiovascular poderiam exercer um impacto substancial em termos de saúde pública. Apesar da diminuição dos níveis de testosterona com a idade e das suas possíveis consequências na energia, função sexual, função e massa muscular e no osso, permanece por esclarecer a relação causal com as alterações na actividade biológica da T e também não se sabe se esta indução do aumento dos níveis de testosterona para os níveis normais (do homem jovem) prevenirá ou reverterá estas alterações. Também não se sabe, conclusivamente, se este aumento poderá aumentar a incidência de doenças dependentes da testosterona.

Por todos estes motivos, o investimento nesta área é necessário e premente. São necessários mais estudos randomizados que abordem os diferentes aspectos da utilização da testosterona no tratamento do hipogonadismo de aparecimento tardio.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 11<sup>th</sup> edition, 2007.
- 2 - Clarke IJ. Variable patterns of gonadotropin-releasing hormone secretion during the estrogen-induced luteinizing hormone surge in ovariectomized ewes. *Endocrinology* 1993;133:1624-32.
- 3 - Myerson A, Neustadt R. "Influence of Ultraviolet Irradiation upon Excretion of Sex Hormones In the Male". *Endocrinology* 1939;25:7.
- 4 - Aschoff J. "Annual Rhythms in Man" i Handbook of Behavioural Neurobiology. Plenum Press, New York, 1981.
- 5 - Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995-2010.
- 6 - Swerdloff RS, Wang C. Recognizing and Treating Androgen Deficiency Syndrome in Aging Men in Medscape.com.
- 7 - Hayes FJ, Pitteloud N. Hypogonadotropic Hypogonadism and gonadotropin therapy. Chapter 5 – Endotext.com, 2004.
- 8 - Namiki M, Akaza H, Shimazuit, et al. Clinical Practice Manual for Late-onset hypogonadism syndrome. *Int J Urol* 2008;15:377-88.
- 9 - Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589-98.
- 10 - Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
- 11 - Tenover JS: Androgen administration to aging men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:877.
- 12 - Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1016-25.
- 13 - Araujo A, O'Donnell A, Brambilla B, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4241-7.
- 14 - Khaw KT, Dowsett M, Folkerd E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007;116:2694-701.
- 15 - Gooren LJJ. Advances in the Management of Testosterone Deficiency. *Front Horm Res*. Basel, Karger, 2009, vol. 37, pp. 62-73.
- 16 - Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3813-7.
- 17 - Seftel AD, Mack RJ, Secrest AR, Smith TM. Restorative increases in serum testosterone levels are significantly correlated to improvements in sexual functioning. *J Androl* 2004;25:963-72.
- 18 - Yamamoto K, Koh E, Matsui F, et al. Measurement-specific bioavailable testosterone using concanavalin A precipitation: comparison of calculated and assayed bioavailable testosterone. *Int J Urol* 2009;16:894-901.
- 19 - Spratt DL, O'Dea LS, Schoenfeld D, Butler J, Rao PN, Crowley Jr WF. Neuroendocrine-gonadal axis in men: frequent sampling of LH, FSH, and testosterone. *Am J Physiol* 1988;254:E658-E666.
- 20 - Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res* 2009;21:1-8.
- 21 - Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M266-M72.
- 22 - Amory JK, Watts NB, Easley KA, et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:503-10.
- 23 - Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1966-72.
- 24 - Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Wolfe RR, Urban RJ. Differential anabolic effects of testosterone and amino acid feeding in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:358-62.
- 25 - Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1092-8.
- 26 - Harman SM, Blackman MR. The effects of growth hormone and sex steroid on lean body mass, fat mass, muscle strength, cardiovascular endurance and adverse events in healthy elderly women and men. *Horm Res* 2003;60:121-4.
- 27 - Wittert GA, Chapman IM, Haren MT, Mackintosh S, Coates P, Morley JE. Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:618-25.
- 28 - Morley JE, Perry 3rd HM, Kaiser FE, et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1993 41:149-52.



- 29 - Page ST, Amory JK, Bowman FD, et al: Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1502.
- 30 - Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry 3rd HM, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1661-7.
- 31 - 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2673-81.
- 32 - Cavallini G, Caracciolo S, Vitali G, Modenini F, Biagiotti G. Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue associated with male aging. *Urology* 2004;63:641-6.
- 33 - Bancroft J, Wu FC. Changes in erectile responsiveness during androgen replacement therapy. *Arch Sex Behav* 1983;12:59-66.
- 34 - Clopper RR, Voorhess ML, MacGillivray MH, Lee PA, Mills B. Psychosexual behavior in hypopituitary men: a controlled comparison of gonadotropin and testosterone replacement. *Psychoneuroendocrinology* 1993;18:149-61.
- 35 - Carani C, Granata AR, Bancroft J, Marrama P. The effects of testosterone replacement on nocturnal penile tumescence and rigidity and erectile response to visual erotic stimuli in hypogonadal men. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:743-53.
- 36 - Carani C, Bancroft J, Granata A, Del Rio G, Marrama P. Testosterone and erectile function, nocturnal penile tumescence and rigidity, and erectile response to visual erotic stimuli in hypogonadal and eugonadal men. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:647-54.
- 37 - Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:632-8.
- 38 - O'Carroll R, Bancroft J. Testosterone therapy for low sexual interest and erectile dysfunction in men: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1984;145:146-51.
- 39 - Jain P, Rademaker AW, McVary KT. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis. *J Urol* 2000;164:371-5.
- 40 - Skakkebaek NE, Bancroft J, Davidson DW, Warner P. Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal men: a double blind controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981;14:49-61.
- 41 - Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2647-53.
- 42 - Kenny AM, Bellantoni S, Gruman CA, Acosta RD, Prestwood KM. Effects of transdermal testosterone on cognitive function and health perception in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M321-M5.
- 43 - English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2000;102:1906-11.
- 44 - Liu PY, Yee B, Wishart SM, et al. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3605-13.
- 45 - Reddy P, White CM, Dunn AB, Moyna NM, Thompson PD. The effect of testosterone on health-related quality of life in elderly males: a pilot study. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:421-6.
- 46 - Wang C, Swedloff RS, Iranmanesh A, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. Testosterone Gel Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2839-53.
- 47 - Rabkin JG, Rabkin R, Wagner G. Testosterone replacement therapy in HIV illness. *Gen Hosp Psychiatry* 1995;17:37-42.
- 48 - Orengo CA, Fullerton L, Kunik ME. Safety and efficacy of testosterone gel 1% augmentation in depressed men with partial response to antidepressant therapy. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 8:20-4.
- 49 - Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, et al. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology* 2001;57:80-8.
- 50 - Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci* 1994;108:325-32.
- 51 - Kenny AM, Fabregas G, Song C, Biskup B, Bellantoni S. Effects of testosterone on behavior, depression, and cognitive function in older men with mild cognitive loss. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:75-8.
- 52 - Tan RS, Culbertson JW. An integrative review on current evidence of testosterone replacement therapy for the andropause. *Maturitas* 2003;45:15-27.
- 53 - Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab* 2010; Apr 6 [Epub ahead of print].
- 54 - Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60: 1451-7.
- 55 - Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E1172-E81.
- 56 - Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al: Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 966.
- 57 - Bhasin S, Singh AB, Mac RP, Carter B, Lee MI, Cunningham GR. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *J Androl* 2003;24:299-311.
- 58 - Riehm M, Rhodes PR, Cook TD, Grose GS, Bruskevitz RC. Analysis of variation in prostate-specific antigen values. *Urology* 1993;42:390-7.
- 59 - Coward RM, Simhan J, Carson CC 3<sup>rd</sup>. *BJU International* 2009;103:1179-83.
- 60 - Muller M, van den Beld AW, Bots ML, et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation* 2004;109:2074.
- 61 - Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-92.
- 62 - Zitzmann M, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl* 2003;26:76.

- 63 - Giovannucci E, Platz EA, Stampfer MJ, et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;53:121.
- 64 - Krithivas K, Yurgalevitch SM, Mohr BA, et al. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men. *J Endocrinol* 1999;162:137.

**Correspondência:**

Dr.<sup>a</sup> Marta Alves  
Serviço de Endocrinologia  
Hospital de São João  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
4200-319 Porto

e-mail: [marta\\_de@portugalmail.pt](mailto:marta_de@portugalmail.pt)