Terapia de reposição de testosterona para a prevenção e tratamento da osteoporose em homens: uma revisão integrativa

Testosterone replacement therapy for the prevention and treatment of osteoporosis in men: an integrative review

Ari Antonio Perazzoli Junior[1]
Giovanni Dacoregio[2]
Wellington Barcelos Antonow[3]
Edir Soccol Junior[4]

RESUMO: O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia e benefício da terapia de reposição de testosterona (TRT) como prevenção e tratamento da osteoporose em homens, o qual utilizou medições da densidade mineral óssea (DMO) para tais validações, desse modo, foram analisadas publicações científicas presentes na base de dados do PubMed dentro do período de janeiro de 2002 até janeiro de 2023 e que contemplaram os seguintes critérios de inclusão: estudos somente em humanos quando podiam ser ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e testes controlados e aleatórios. Logo, os resultados indicaram que a TRT pode melhorar a DMO e a saúde óssea, o que se traduz em uma redução no risco de fraturas osteoporóticas. Além disso, a TRT também foi associada a melhor saúde geral dos pacientes, incluindo a função sexual e a qualidade de vida. Portanto, a TRT pode ser uma opção eficaz para prevenção e tratamento da osteoporose em homens, mas somente sob orientação médica rigorosa e com a realização de exames periódicos para avaliar a segurança da terapia.

Palavras-chave: Testosterona; Osteoporose; Terapia Reposição Hormonal; Densidade Mineral Óssea.

ABSTRACT: The aim of this work is to evaluate the efficacy and benefits of testosterone replacement therapy (TRT) as a prevention and treatment of osteoporosis in men, evaluating measurements of bone mineral density (BMD) for such validations. For this purpose, clinical studies published in the medical literature from January 2002 to January 2023 were reviewed, using the following inclusion criteria: studies only in humans when they could be clinical trials, systematic reviews, meta-analyses and randomized controlled trials. The results indicate that TRT can improve bone mineral density and bone health, which translates to a reduction in the risk of osteoporotic fractures. Furthermore, TRT has also been associated with improvements in patients' overall health, including sexual function and quality of life. In conclusion, TRT may be an effective option for the prevention and treatment of osteoporosis in men, but only under strict medical guidance and with periodic examinations to assess the safety of the therapy.

Keywords: Testosterone; Osteoporosis; Hormone Replacement Therapy; Bone Mineral Density.

1. INTRODUÇÃO

A osteoporose, por definição, é uma patologia esquelética sistêmica caracterizada por perda de massa óssea, diminuição da densidade mineral óssea (DMO), perda da integridade da microarquitetura e comprometimento da resistência óssea, levando ao aumento da fragilidade

[1]Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná. E-mail: ariperazzolijunior@gmail.com;
[2]Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná. E-mail: giovanni.dacoregio@hotmail.com;
[3]Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná. E-mail: E-mail: wb.antonow@gmail.com;
[4]Docente de Medicina do Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná. E-mail: soccoljr@hotmail.com.

óssea e consequente aumento do risco de fratura, principalmente ao nível da coluna e fêmur (Martinis et al., 2021). No entanto, na população masculina, assim como na feminina, é uma doença silenciosa, ou seja, habitualmente assintomática. Dessa forma, a dor, quando existente, é provocada por fraturas que ocorrem com maior frequência nas vértebras, no úmero, nos punhos e no fêmur (Loures et al., 2017).

Sendo assim, embora uma mulher caucasiana de 50 anos tenha um risco vitalício de fratura de 40%, a prevenção e o manejo da doença ainda são insuficientes e, de fato, muitos estudos revelaram que pessoas com alto risco de fratura não recebem o tratamento adequado. Logo, como a osteoporose é comumente considerada uma doença feminina, é inevitável que, nos homens, cujo risco de fratura aos 50 anos é de cerca de 13%, seja ainda mais subestimada. Diante disso, estudos mostram que há uma pequena proporção de homens com fraturas que são corretamente rastreados para osteoporose e, consequentemente, tratados com os medicamentos apropriados (Vescini et al., 2021).

Desse modo, como principal causa da osteoporose masculina, pode-se apontar a diminuição da testosterona sérica devido ao envelhecimento, que ocorre na ordem de 1,6%/ano após os 40 anos de idade. Sabe-se ainda, que juntamente com o estradiol, a testosterona é fundamental na manutenção óssea dos homens. Por conseguinte, para justificar a osteoporose em homens idosos, criou-se o conceito de hipogonadismo de início tardio (LOH), que foi definido como: “uma síndrome clínica e bioquímica associada ao avanço da idade e caracterizada por sintomas típicos de deficiência nos níveis séricos de testosterona”. Dessa forma, os sintomas relatados incluem a diminuição do desejo sexual, mudanças de humor, fadiga, depressão, raiva e diminuição da massa magra associada à diminuição de volume, de força muscular e da densidade mineral óssea, essa última responsável pelo diagnóstico da osteoporose (Tsujimura, 2013).

Além disso, nos últimos anos, estudos têm mostrado que níveis mais baixos de testosterona sérica – mais gravemente T. sérica <12 nmol/L – possibilitam um organismo favorável para a progressão de patologias que acometem o sistema cardiovascular. Dentre elas, pode-se listar o acúmulo de gordura abdominal, que caracteriza a síndrome metabólica e a obesidade, a diabetes mellitus tipo II – que pode ser resultante da Sd. Metabólica – e a hipertensão arterial. Convém salientar, ainda, que as patologias do sistema cardiovascular são responsáveis pelos maiores índices de mortalidade no mundo (Wissinger; Anstee; Wyn, 2021).

Dessa forma, é compreensível que a aplicação da terapia de reposição de testosterona (TRT) para a manutenção dos níveis séricos hormonais seja elencada como uma possível solução. Diante disso, atualmente, algumas diretrizes já recomendam TRT para homens hipogonádicos sintomáticos com osteoporose para prevenir a perda óssea e ajudar na aquisição da massa óssea máxima. No entanto, os efeitos dessa terapia ainda permanecem obscuros. As TRTs têm vários efeitos adversos, incluindo eritrocitose, piora da hipertrofia da próstata e sintomas do trato urinário inferior, piora da síndrome da apneia do sono e efeitos cardiovasculares que, por vezes, superam o efeito benéfico para a melhora da DMO (Bhasin et al., 2014).

Diante do exposto, em que a osteoporose masculina é uma doença subdiagnosticada e relevante, vê-se a necessidade de informar e orientar a comunidade médica e a sociedade sobre a sua incidência e gravidade. Nesse sentido, ao buscar uma etiologia para a comorbidade, observa-se que a osteoporose acomete a população masculina principalmente por efeitos fisiológicos decorrentes do envelhecimento, dentre eles, o hipogonadismo.

Dessa forma, torna-se necessário discutir os benefícios da aplicação da TRT para a manutenção da saúde óssea masculina, quando os baixos níveis séricos de testosterona e estradiol, ponderados principalmente em homens com mais de 40 anos, podem predizer a osteoporose e outras patologias mais graves. Convém, ainda, analisar e salientar os efeitos colaterais e adversos que dado tratamento pode apresentar, na tentativa de elucidar um custo/benefício dos ganhos na DMO e a prevalência de colaterais. Ademais, a TRT diferencia-se dos demais tratamentos convencionais – como uso de drogas antirreabsortivas – quando pode ser usada, também, de forma preventiva à osteoporose.

Portanto, o objetivo principal da nossa revisão integrativa da literatura é avaliar se há benefício na aplicação da terapia de reposição de testosterona para a prevenção e tratamento da osteoporose em homens, assim como os efeitos colaterais.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

De início, para compreender e obter fundamentos sobre o tema e, dessa forma, atingir os objetivos propostos pela revisão, fez-se necessária uma contextualização que envolve o processo de acometimento da osteoporose pelos homens, assim como a prevalência na população, as causas e como se dá o devido diagnóstico. Ademais, discutimos sobre a fisiologia

hormonal masculina, analisando principalmente a testosterona – a terapia de reposição de testosterona (TRT) – e o estrogênio, fatores fundamentais na fisiopatologia da osteoporose.

a. OSTEOPOROSE MASCULINA

A osteoporose é uma doença metabólica caracterizada por baixa massa óssea, deterioração da microarquitetura do tecido ósseo e aumento da suscetibilidade a fraturas. Considerando a parte da população mais afetada, é vista um problema de saúde feminino, pois em comparação com os homens as mulheres têm densidade mineral óssea (DMO) medida por área (g/cm^2) menor, têm vida mais longa e perdem massa óssea mais rapidamente, principalmente após a menopausa. Entretanto, nos últimos 20 anos, a osteoporose masculina tem sido reconhecida como um problema de saúde pública devido à ocorrência cada vez maior de fraturas por fragilidade, cerca de 30% de todas as fraturas de quadril ocorrem nos homens, sendo em sua maioria, graves (Loures et al., 2017).

b. EPIDEMIOLOGIA

Na população mundial, a prevalência da osteoporose masculina varia de 2 a 8% acima dos 50 anos, sendo que 33% a 47% dos homens preenchem os critérios para o diagnóstico de osteopenia. Diante disso, evidências mostram que a probabilidade de fratura por fragilidade do quadril, vértebra ou punho, em homens brancos após os 50 anos, situa-se em torno de 13%. Logo, comparando-se com o mesmo índice de 40% nas mulheres, os homens vão apresentar perda de massa óssea e fraturas cerca de 10 anos mais tardiamente. Ademais, considerando-se as avaliações de DMO, a perda óssea progressiva foi associada ao aumento de 3,2 vezes no risco de fratura para cada desvio-padrão no T-score, para homens e mulheres (Loures et al., 2017).

Contudo, no Brasil, um estudo relativo à massa óssea em homens com 50 anos ou mais, demonstrou que a menor massa óssea do colo femoral foi significativamente maior nos pacientes entre 70 a 79 anos. Sabe-se ainda, que após os 50 anos, as fraturas por osteoporose são duas a três vezes mais comuns em mulheres do que em homens. Entretanto, com o avançar da idade, as fraturas de quadril se tornam mais frequentes e aproximam-se as incidências entre os dois sexos, quando dos 85 aos 89 anos, essas fraturas compõem 33% de todas as fraturas no homem e 36% nas mulheres. Além disso, embora os homens mais idosos tenham maior risco de fratura, metade das fraturas de quadril ocorre antes mesmo dos 80 anos e, dessa forma, a

morbidade e a mortalidade associadas às fraturas de quadril e vértebra parecem ser maiores no homem do que na mulher, o que pode estar associado a uma maior presença de comorbidades e menor expectativa de vida no homem (Jaime et al., 2000).

c. ETIOLOGIA

A causa da osteoporose masculina pode ser dividida em três categorias: involucional, que está relacionada ao envelhecimento, idiopática, que acomete homens jovens e de meia idade e, por fim, secundária, que é causada por outras doenças, medicamentos e fatores externos. Dessa forma, a osteoporose devido ao envelhecimento, ou hipogonadismo tardio, está associada ao aumento da concentração sérica da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), que diminui a disponibilidade de testosterona e estradiol livres e ativos (não ligados à SHBG), o que prejudica a saúde óssea do homem, dada a importância desses hormônios. Entretanto, na osteoporose de causa secundária, verifica-se a incidência principalmente pelo abuso de corticosteroides, problemas com alcoolismo e o hipogonadismo, seja ele de origem genética ou por uso de medicamentos (Loures et al., 2017).

d. FISIOPATOLOGIA

De início, com o aparecimento da puberdade, a testosterona, nos homens, promove a aposição periostal do osso, quando há aumento da espessura cortical e, o estrogênio, inibe essa aposição nas mulheres e promove a formação do osso endocortical. Por conseguinte, como resultado, temos ossos masculinos mais longos do que os femininos. Ou seja, o osso masculino cresce mais externamente e o osso feminino mais internamente (Vescini et al., 2021).

Androgênios, hormônio de crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) estimulam a aposição periostal em homens, enquanto nas mulheres os estrogênios inibem essa aposição, tornam mais estreitos os ossos longos. Também, devido ao maior desenvolvimento muscular no sexo masculino, há posterior aposição de osso cortical em ossos longos, o que aumenta ainda mais sua resistência à torção. Além disso, os homens atingem um pico de massa óssea de 8 a 10% maior do que as mulheres, o que é mais um fator determinante de proteção masculina contra fraturas (Loures et al., 2017).

Em relação a perda de massa óssea, seja ela a trabecular ou a cortical – que progridem com o envelhecimento – elas iniciam-se em fases diferentes para os homens. Dessa forma, a

perda de massa óssea trabecular inicia-se no adulto jovem, enquanto a perda de osso cortical é mais tardia e ocorre, com maior frequência, após os 50 anos. E ainda, após os 70 anos, é mais associada ao aparecimento de fraturas (Loures et al., 2017).

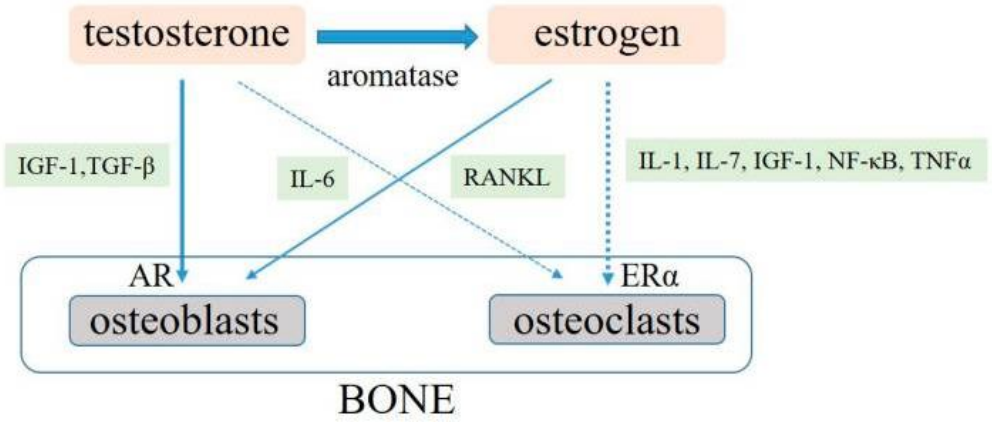
Ademais, tem-se que o AR (receptor de androgênio) está presente nos osteoblastos – que promovem a absorção óssea – e, assim, a testosterona age diretamente por AR e pode, consequentemente, promover a formação óssea. Além disso, a testosterona aumenta o nível de expressão de AR em osteoblastos, resultando em promoção de diferenciação e proliferação (Shigehara et al., 2017).

É sabido, também, que o FSH e a testosterona promovem a ativação/regulação da produção do ligante do fator nuclear Kappa-B (RANKL) – que tem papel importante na reabsorção óssea – e, dessa forma, isso contribui para a promoção das diferenciações e funções dos osteoclastos. Com isso, o aumento do nível de RANKL aumenta a reabsorção óssea e diminui a DMO (Shigehara et al., 2017).

Outrossim, como fator imprescindível para a saúde óssea, a testosterona é convertida em E2 (estradiol) pela aromatase, quando o E2 e ERα (receptor alfa-estrogênio) desempenham papéis importantes na manutenção da DMO dos homens. Consequentemente, homens com perda da função ERα exibem DMO extremamente baixa, que pode, também, ocorrer pela deficiência da aromatase. Além disso, o E2 geralmente regula a apoptose e a função dos osteoclastos, o que contribui para a manutenção óssea (Raisz, 2005).

Sendo assim, o papel do estrogênio e sua predominância sobre o androgênio ficou evidente para a obtenção do pico de massa óssea, o desenvolvimento longitudinal do osso, a iniciação do estirão de crescimento, a fusão da placa de crescimento epifisária na puberdade e a velocidade de remodelação óssea (manutenção). Entretanto, no homem, os níveis ideais de estrogênio dependem da testosterona pelo processo de aromatização e, devido à isso, estudos mostram que o limiar de estradiol deve ser em torno de 40 pmol/L para não prejudicar o metabolismo ósseo (Loures et al., 2017).

Figura 1. Fluxograma que representa a manutenção óssea mediada, principalmente, pelos hormônios testosterona e estrogênio:



Fonte: Shigehara *et al.*, 2017.

e. DIAGNÓSTICO

Em 1994, a OMS estabeleceu critérios de diagnóstico para osteoporose em mulheres na pós-menopausa com base em suas leituras de densidade mineral óssea (DMO). A partir disso, a osteoporose pode ser diagnosticada em homens com 50 anos ou mais se um T-score na coluna lombar, fêmur total ou colo femoral for igual ou menor que -2,5. Entretanto, para homens entre 20 e 50 anos, deve ser usado o Z-score. Nessa faixa etária, um Z-score de -2,0 ou inferior é definido como "abaixo da faixa esperada para a idade" e um Z-score acima de -2,0 deve ser classificado como "dentro dos limites esperados para a idade". Para o cálculo do Z-score deve ser usada a etnia definida pelo próprio paciente (Golds; Houdek; Arnason, 2017).

Contudo, a indicação da DMO em homens segue as normas da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (Abrasso): a) Homens com idade igual ou superior a 70 anos, b) Homens com história de fratura por fragilidade, c) Homens com doença ou condição associada à baixa massa óssea, d) Homens em uso de medicamentos associados à baixa massa óssea ou perda óssea, e) Homens nos quais são consideradas intervenções farmacológicas para osteoporose, f) Homens em tratamento para osteoporose, no sentido de monitorar a eficácia do

tratamento, e g) Homens que não estejam em tratamento, nos quais a identificação da perda de massa óssea possa determinar a indicação de tratamento (Loures et al., 2017).

f. TESTOSTERONA

A testosterona é sintetizada a partir do colesterol e da acetilcoenzima A (Acetil-CoA), e produzida a partir das células de Leydig, nos testículos, e da androstenediona, via córtex adrenal. O mecanismo principal de produção ocorre pelo funcionamento do eixo HHT (hipotálamo – hipófise – testículo). Dessa forma, o hipotálamo secreta o GnRH (hormônio liberador da gonadotrofina), que se liga as células gonadotróficas da hipófise anterior e estimula a produção do hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). Assim, o LH produzido se liga as células de Leydig nos testículos, que passam a ser estimulados para secretarem testosterona. No entanto, quando a testosterona é produzida em quantidades suficientes, a mesma promove um estímulo inibitório sobre o hipotálamo e hipófise, o chamado feedback negativo. Nesse sentido, ressalta-se que a maior parte do efeito inibitório da testosterona sobre a liberação de LH é mediada pelo 17β-estradiol, um metabólito da aromatização da testosterona. Além disso, a inibição da liberação de FSH é principalmente regulada pela inibina B, um peptídeo derivado das células de Sertoli (Hohl, 2018).

Outrossim, convém entender que cerca de 80% do estradiol circulante nos homens é produzido a partir da conversão da testosterona no tecido adiposo, processo realizado através da enzima aromatase e, em menor grau, pela conversão de androstenediona no córtex adrenal. Inclusive, outra parte da testosterona pode ser convertida em DHT nos tecidos periféricos, resultante da sua conversão pela 5α-redutase em tecidos alvos específicos, como: fígado, rim, pele, cérebro (5α-redutase tipo I) e próstata (5α- redutase tipo II). Vale salientar, ainda, que o DHT também se liga ao receptor androgênico (AR), inclusive com maior afinidade que a testosterona, cerca de 3 a 10 vezes maior (Handelsman, 2020).

Entretanto, para realizar suas funções, a testosterona necessita estar na forma livre e disponível na corrente sanguínea. Em contrapartida, o que ocorre é que a maior parte da testosterona liberada na circulação está ligada às proteínas plasmáticas produzidas no fígado, como a SHBG. Dessa forma, a SHBG consegue regular as quantidades de hormônios que estão biologicamente disponíveis, sendo fundamental para a adequada função dos androgênios;

assim, após dada regulação, a testosterona livre pode exercer suas funções a partir da ligação aos ARs (Goldman et al., 2017).

Por conseguinte, após passar pela circulação, a T atravessa a membrana celular da célula e, no citoplasma, inicia a sua conversão em DHT pela enzima 5α-redutase. Sendo assim, o DHT se liga ao AR – inclusive com maior afinidade que a T – e exerce alguns efeitos independentes, como: diferenciação da genitália externa, desenvolvimento peniano, hiperplasia da próstata, aumento de pelos pubianos e axilares, calvície e atividade de glândulas sebáceas (Gardner; Shoback, 2013).

g. HIPOGONADISMO

O hipogonadismo masculino pode ser primário (hipergonadotrófico), com diminuição dos níveis de testosterona e elevação das gonadotrofinas – LH e FSH – ou secundário (hipogonadotrófico), no qual se observa a baixa de testosterona com gonadotrofinas em níveis normais ou reduzidos. Sendo assim, no primeiro caso, a anormalidade encontra-se na produção ineficiente de T pelos testículos e, no segundo, a produção diminuída de testosterona é resultado da insuficiente liberação de gonadotrofinas pela hipófise e hipotálamo (Vilar, 2021).

Por conseguinte, o diagnóstico do distúrbio androgênico associado ao envelhecimento masculino (DAEM), ou síndrome de deficiência de testosterona (SDT), é confirmado a partir de uma baixa dosagem de testosterona total associada aos sinais e sintomas que caracterizam o quadro clínico. Sendo assim, não há consenso sobre o nível exato de testosterona que defina DAEM; entretanto, a maioria dos laboratórios estabelece como limite inferior da normalidade para homens adultos jovens saudáveis valores de testosterona total de 232-346 ng/dL (8-12 nmol/L). Ademais, quando houver dúvida no diagnóstico laboratorial de hipogonadismo pela dosagem da testosterona total, recomenda-se utilizar a medida da testosterona livre calculada a partir das dosagens dos valores da globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG) e da albumina (Bertero et al., 2017).

Logo, o quadro clínico que caracteriza o DAEM é a perda de libido, disfunção erétil, ereções matinais menos frequentes e de menor qualidade, obesidade abdominal, sarcopenia, baixa densidade mineral óssea, pensamentos depressivos, fadiga, perda de pelos corporais, redução da sensação de vitalidade ou de bem-estar, anemia e síndrome metabólica (Bertero et al., 2017).

h. TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA (TRT)

A TRT para homens hipogonádicos pode melhorar vários sintomas (por exemplo, de síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo II e obesidade) e é usada em todo o mundo para esse propósito e, dessa forma, tem-se obtido bons resultados na melhora da qualidade de vida. Além disso, a testosterona desempenha alguns papéis potenciais na manutenção da DMO entre homens e espera-se que a TRT seja útil para prevenir, controlar a osteoporose e melhorar a DMO entre homens hipogonádicos (Shigehara et al., 2017).

Atualmente, algumas diretrizes recomendam TRT para homens hipogonádicos sintomáticos com osteoporose para prevenir a perda óssea e ajudar na aquisição da massa óssea máxima. No entanto, os efeitos dessa terapia ainda permanecem obscuros. As TRTs têm vários efeitos adversos, incluindo eritrocitose, piora da hipertrofia da próstata e sintomas do trato urinário inferior, piora da síndrome da apneia do sono e efeitos cardiovasculares que, por vezes, podem superar o efeito benéfico para a melhora da DMO (Bhasin et al., 2014).

Portanto, a TRT não é uma ferramenta que vai apenas aumentar e manter a DMO, unicamente. Hoje, formulações de vitamina D e drogas antirreabsortivas são compreensivelmente recomendadas primordialmente para tratar a osteoporose relacionada ao hipogonadismo em homens idosos. Por outro lado, a TRT deve ser considerada para os pacientes com quaisquer sintomas hipogonádicos e pode ser uma ferramenta alternativa para melhorar esses sintomas e a DMO, simultaneamente (Gallagher et al., 2001).

Ademais, a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) recomenda que o objetivo da TRT deve ser o restabelecimento dos níveis séricos fisiológicos de testosterona, em que o método de escolha para a terapia deve ser individualizado de acordo com a clínica do paciente. A TRT não deve ser realizada com formas alquiladas de uso oral devido à hepatotoxicidade (metiltestosterona e fluoximesterolona). Homens com DAEM que desejam preservar a fertilidade devem ser preferencialmente tratados com drogas que estimulem a produção endógena de testosterona, como o citrato de clomifeno. Além disso, deve-se dar preferência para preparações de curta ação, ao invés de longa ação, quando se inicia o tratamento, pois dessa forma a terapia poderá ser ajustada ou interrompida em caso de efeitos adversos indesejáveis. Dentre as contraindicações, a TRT não deve ser utilizada em casos de câncer de mama masculino e câncer de próstata clinicamente ativo (Bertero et al., 2017).

Outrossim, é necessário afirmar que níveis baixos de testosterona constituem fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular em geral, especialmente
em pacientes idosos e com morbidade associada. Dessa forma, a TRT melhora os parâmetros de inflamação, o perfil metabólico de risco, e diminui potencialmente o risco cardiovascular, sendo segura em pacientes tanto sem cardiopatia prévia como com cardiopatia tratada. Por fim, a TRT não aumenta o risco cardiovascular (Bertero et al., 2017).

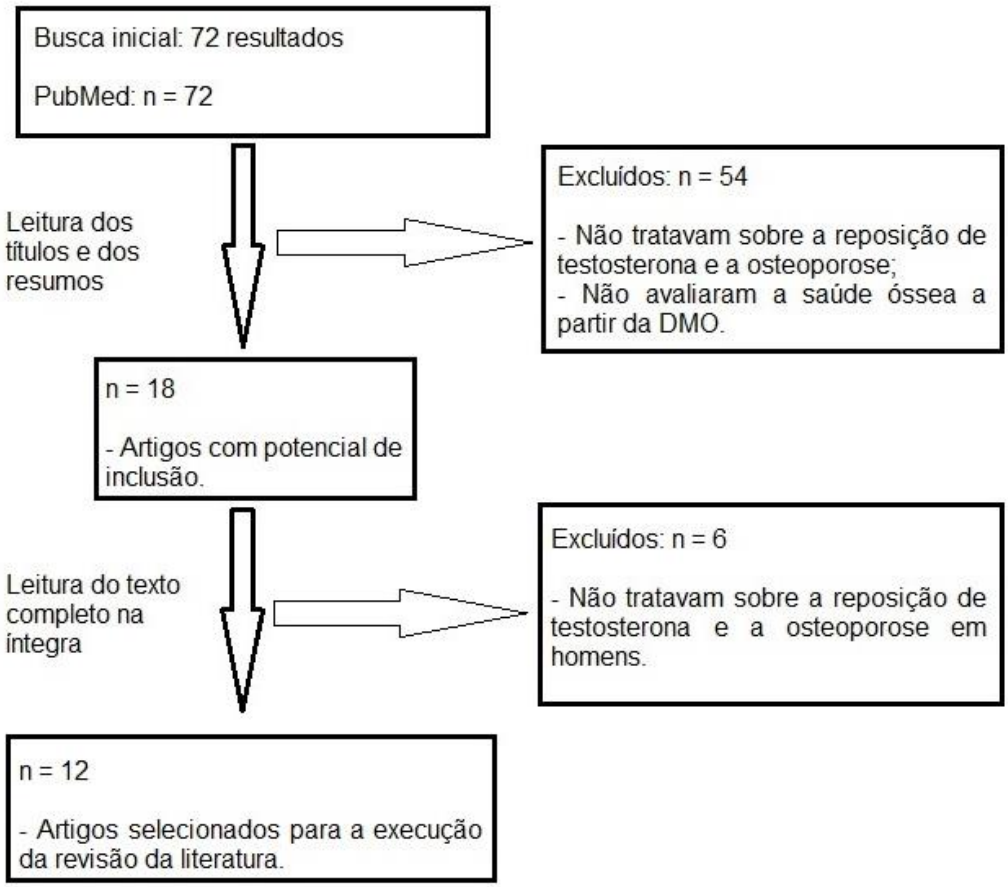
3. METODOLOGIA

Este artigo consiste em uma revisão integrativa da literatura em que a pesquisa compreendeu a prevenção e o tratamento da osteoporose a partir do uso de testosterona exógena na população masculina, quando avaliou-se os benefícios da terapia a partir de medições da DMO presentes em uma seleção de publicações científicas. Por conseguinte, o critério utilizado na escolha da base de dados para realização da pesquisa foi o acervo apresentado por cada plataforma; logo, devido à escassez de publicações na base de dados da LILACS e SciELO – após a aplicação dos filtros necessários – optou-se apenas pela plataforma do PubMed. No entanto, mesmo que suficiente, houveram resultados singelos para a produção do artigo, demonstrando que há necessidade de novas pesquisas para o tema.

Sendo assim, a busca foi feita a partir das palavras-chave “testosterone” e “osteoporosis”, utilizando o operador “AND”, em que os termos usados foram em inglês por apresentarem mais resultados na pesquisa, e não houveram limitações em relação ao idioma dos artigos. Entretanto, mesmo que a reposição de testosterona seja uma tendência no momento, há poucos estudos relacionados ao seu uso e a saúde óssea, principalmente em mulheres, fato que guiou nossa revisão para a saúde óssea masculina, apenas. Assim, dada pesquisa compreendeu o período de janeiro de 2002 até janeiro de 2023 com a utilização dos seguintes filtros: estudos somente em humanos quando podiam ser ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta – análises e testes controlados e aleatórios.

Por conseguinte, encontramos 72 resultados na primeira busca, e a partir da leitura dos títulos e dos resumos das publicações, excluímos 54. Esses não tratavam sobre a osteoporose e a testosterona, ou não mediam a DMO dos seus pacientes como critério de avaliação da saúde óssea. Dos 18 que restaram, realizamos a leitura do texto completo e excluímos 6, pois não se referiram a reposição de testosterona e a osteoporose nos homens. Logo, com a seleção de 12 artigos, feita a execução da nossa revisão da literatura integrativa.

Figura 2. A seguir apresentamos o fluxograma da pesquisa/seleção dos artigos:



4. RESULTADOS

No estudo proposto por Shigehara, Kazuyoshi *et al.* (2017), a DMO mostrou um aumento significativo após 12 meses de tratamento no grupo TRT (de 77,3 ± 7,8 para 82,4 ± 7,7%; $p < 0,001$) e no grupo controle (de 76,8 ± 8,7 para 79,9 ± 9,3%; $p < 0,001$) (Shigehara et al., 2017).

Já os autores Finkelstein, Joel S *et al.* (2016), concluíram que no grupo 1 – em que a produção hormonal endógena foi suprimida e foram tratados com testosterona em gel – a DMO areal da coluna lombar, quadril total e corpo total, por DXA, tendeu a diminuir à medida que a dose, ou nível de testosterona diminuía, embora a magnitude das mudanças na DMO fosse pequena e nenhuma mudança foi significativamente diferente dos controles. As alterações na DMO da coluna trabecular, avaliadas por QCT, foram maiores do que as alterações na DMO por DXA. Especificamente, a perda óssea da coluna trabecular foi detectável (3,0% a 5,8% em 16 semanas) nos três grupos que receberam as doses mais baixas de testosterona, ou que tiveram os níveis mais baixos de testosterona na terapia, embora apenas as alterações no grupo que recebeu 1,25g/dia e o grupo cujo nível médio de testosterona na terapia estava entre 100 e 199 ng/dl, foram significativamente diferentes dos controles (Finkelstein et al., 2016).

Entretanto, no grupo 2 – que recebeu o mesmo tratamento do primeiro, mais o anastrozol – a DMO por DXA diminuiu 1% a 2% com todas as doses em todos os locais do esqueleto; para cada local, o declínio na DMO parece ser independente da dose, ou nível de testosterona. A DMO da coluna trabecular por QCT diminuiu 4% a 5%. Essas reduções foram significativamente maiores do que nos controles para cada grupo de dose de testosterona e em cada nível de testosterona, exceto para o grupo cujos níveis médios variaram de 100–199 ng/dL (Finkelstein et al., 2016).

Diante do exposto, os autores FINKELSTEIN, Joel S *et al.* (2016) sugerem que a testosterona é totalmente dependente do estrogênio para a saúde óssea, quando o grupo com anastrozol teve reduções na DMO em relação ao placebo. Alterações na DMO no rádio e na tíbia foram semelhantes entre os grupos de dose de testosterona e foram independentes da dose de testosterona, sugerindo que a testosterona não afeta a DMO no cenário de deficiência de estrogênio. Além disso, diminuições na DMO cortical e trabecular contribuíram para o declínio na DMO total, tanto no rádio quanto na tíbia, em homens que fizeram o uso do anastrozol. Inclusive, nesses homens, não houve diferenças significativas nas alterações dos índices de microarquitetura esquelética no rádio ou na tíbia, novamente sugerindo uma falta de efeito da

testosterona no cenário de baixo estrogênio. A área cortical diminuiu e a área trabecular aumentou tanto no rádio quanto na tíbia quando a aromatização da testosterona em estradiol foi inibida, sugerindo que a deficiência de estrogênio promove a reabsorção endosteal (Finkelstein et al., 2016).

No estudo de Antonič, Kristina Groti (2022) haviam 32 pacientes, em que no grupo placebo (P) 8 tinham DMO normal, 7 foram diagnosticados com osteopenia e 1 com osteoporose. Enquanto 12 tinham DMO normal, 2 tinham osteopenia e 2 tinham osteoporose no grupo TT. 16 indivíduos selecionados aleatoriamente de cada grupo de estudo foram examinados quanto a alterações na DMO do quadril femoral e da coluna lombar, após dois anos do estudo. A única alteração (aumento) significativa da DMO foi da coluna lombar em 16 indivíduos do grupo TT ($p = 0,019$); a alteração na DMO do quadril femoral não foi significativa ($p = 0,194$). Não houve mudanças significativas em 16 indivíduos do grupo P, após dois anos do estudo, na DMO do quadril femoral ($p = 0,619$) ou DMO da coluna lombar ($p = 0,390$) (Antonič, 2022).

Na meta-análise de Junjie, Wang *et al.* (2019), após a triagem dos 7 estudos, descobriu-se que a DMO avaliada em 6 locais foi relatada por mais de um estudo. Logo, apontou-se que a TT, em comparação com o placebo, pode aumentar significativamente a DMO no trocânter e no quadril total, enquanto nenhuma diferença significativa entre a TT e o placebo foi encontrada para a coluna vertebral, colo do fêmur, triângulo de Ward e todo o corpo **(Quadro 1).** Além disso, em benefício da qualidade de vida do paciente, houve aumento da massa magra, sem alterações sobre o IMC e a massa gorda (Junjie et al., 2019).

Quadro 1. Alterações na DMO da meta-análise de JUNJIE, Wang *et al.* (2019):

Localização	N° de paciente	N° de estudo	DM	CI de 95%	Valor de P	X^2	EU_2	Modelo de efeito
DMO da coluna	766	7	0,03	-0,02,0,08	0,29	<0,00 001	86 %	Efeito aleatório
DMO do colo do fêmur	507	5	0,00	-0,02,0,03	0,88	0,04	61 %	Efeito aleatório
DMO do trocânter	299	4	0,04	0,04,0,04	<0,00001	0,22	31 %	Efeito fixo
DMO do triângulo de Ward	152	2	0,02	-0,02,0,06	0,44	0,79	0%	Efeito fixo
DMO do quadril total	510	4	0,03	003,0,03	<0,00001	0,37	5%	Efeito fixo
DMO de todo corpo	143	2	0,00	-0,03,0,03	0,77	0,56	0%	Efeito fixo

Fonte: JUNJIE, Wang *et al.* (2019).

Por conseguinte, no estudo de Tracz, Michal J *et al.* (2006), a meta-análise dos estudos descrevidos mostrou um aumento pequeno e significativo na DMO da coluna lombar com testosterona (tamanho do efeito, 0,31; CI, 0,02, 0,61), correspondendo a um ganho de 4% (CI, 0,3%, 8%) na DMO lombar. Além disso, houve um aumento pequeno e não significativo na DMO do colo do fêmur com testosterona (tamanho do efeito, 0,17; IC, -0,11, 0,45), correspondendo a um ganho de 4% (IC, -2%, 9%) na DMO do colo do fêmur. Houve heterogeneidade moderada entre os estudos nos grupos lombar e femoral (I 2 = 46% e 26%, respectivamente). Ademais, tratando-se da via de administração da testosterona, cinco estudos utilizaram a via IM, obtendo um efeito significativo e moderado (tamanho do efeito, 0,62; IC, 0,32, 0,92), correspondendo a um aumento de 8% (IC, 4%, 13%) na DMO lombar. Este resultado é significativamente diferente da estimativa combinada de testes de testosterona via

transdérmica (teste de interação P = 0,0009). Não houve interação via tratamento-testosterona (*P* = 0,8) para o local do colo do fêmur (Tracz et al., 2006).

Já os autores Basurto, Lourdes *et al.* (2008), concluíram que a DMO lombar teve um aumento significativo ($p < 0,05$) (de 1,198 ± 0,153 para 1,240 ± 0,141 g/cm²) após a terapia com testosterona. A DMO da coluna lombar aumentou 0,042 ± 0,011 g/cm² (+3,5% do valor inicial) no grupo tratado; além disso, uma diferença significativa ($p = 0,05$) foi observada entre os dois grupos no final do estudo. Por outro lado, a DMO femoral foi semelhante em ambos os grupos após o tratamento. Além disso, o incremento na DMO lombar, após a terapia com TU, correlacionou-se significativamente ($r = -0,201$, $p < 0,05$) com o 17-β estradiol basal, ou seja, quanto menor o nível de estradiol pré-tratamento, maior o efeito do tratamento com testosterona na DMO. Esta correlação não foi significativa com os níveis de testosterona (Basurto et al., 2008).

Nas diretrizes de prática clínica da SIE, propostas por Isidori, A.M. *et al.* (2015), sugerem um efeito positivo da terapia com testosterona (TT) na coluna lombar, mas não na DMO do colo do fêmur. Apenas dois RCTs foram conduzidos em homens idosos e claramente HG (T < 12 nmol/L), para um total de 41 indivíduos, tratados com testosterona IM. Esses estudos mostram um efeito significativo da TT na DMO femoral, em comparação com o placebo (+2,7%), e um efeito mais pronunciado (+10,2%) na DMO lombar, após 36 meses. Outro estudo controlado, realizado em 99 homens HG com histórico de fratura e fragilidade, mostra um efeito positivo da TT transdérmica na DMO lombar. Um estudo RCT, não controlado por placebo, realizado em 40 homens HG com sintomas sexuais mostra uma relação positiva entre os aumentos séricos de T e DMO nos na lombar e fêmur, após 36 meses de tratamento com TU (Isidori et al., 2015).

Além disso, ainda sobre o estudo de Isidori, A.M. *et al.* (2015), os mesmos consideram válida a TRT em homens adultos com níveis de T gravemente reduzidos (T < 12 nmol/L) para melhorar a qualidade de vida. Assim, beneficiando a glicemia, perfil lipídico, função sexual, densidade mineral óssea, massa muscular e sintomas depressivos, uma vez descartadas as principais contraindicações (Isidori et al., 2015).

Benito et al. (2005), que avaliaram 10 homens hipogonádicos, presenciaram que a DMO aumentou significativamente na coluna ântero-posterior (7,4%; $p < 0,001$), quadril total, trocânter e região intertrocantérica durante 24 meses de tratamento com testosterona. Em homens eugonadais, a DMO não se alterou significativamente em nenhum local durante 24

meses de observação. A preparação de testosterona fornecida como tratamento para homens hipogonádicos foi AndroGel, um gel hidroalcoólico contendo 1% de testosterona. A dose inicial foi de 5g e foi aumentada para até 10g/dia para manter uma concentração sérica de testosterona dentro da faixa normal (400-900 ng/dl) durante os 24 meses do estudo (Benito et al., 2005).

A revisão de Lin, D; Rieder, Mj. (2007), apontou as diferenças na DMO de diferentes estudos. Um deles examinou o papel da testosterona em pacientes do sexo masculino com HIV e síndrome de emaciação da AIDS, verificou-se que esses pacientes tinham uma DMO abaixo da média no quadril total e na coluna lombar. Assim, comparado ao placebo, a injeção IM de enantato de testosterona (200mg/semana) melhorou a DMO lombar em +3,70 (95% CI 0,48, 6,92) %, após três meses (Lin et al., 2007).

Para os autores Aversa, Antonio *et al. (*2012), a pesquisa descreveu que no grupo TU (undecanoato de testosterona), houve uma melhora significativa da DMO após 36 meses em comparação com o grupo controle (DMO lombar = 1,053 ± 0,145 vs. 0,866 ± 0,109 g/cm²; p < 0,002 e DMO femoral = 0,989 ± 0,109 vs. 0,823 ± 0,126 g/cm²; p<0,003), com aumento de cerca de 5% ao ano sem alteração do IMC. Nos controles houve diminuição da DMO tanto lombar quanto femoral sem, entretanto, alterações estatisticamente significativas. Ademais, foi encontrada uma relação direta entre Δ-TT e Δ-DMO na lombar ($r^2 = 0,66$; $p < 0,0001$) e femoral ($r^2 = 0,52$; $p < 0,0001$) (Aversa et al., 2012).

No trabalho de AMORY, John K. *et al.* (2004), A DMO da coluna lombar, quadril total e regiões trocantéricas e intertrocantéricas aumentou nos grupos T e T+F durante o período do estudo, enquanto no grupo placebo não houve alteração (P < 0,001). O aumento percentual médio da linha de base na DMO da coluna lombar foi significativo (P <0,001) para os grupos T e T+F, mas a média não mudou para homens no grupo placebo (P = 0,39 para tendência linear). Não houve mudança significativa ao longo dos 36 meses na DMO no colo do fêmur em nenhum dos três grupos de tratamento (P= 0,16). Nos grupos T, os aumentos na DMO lombar foram positivamente correlacionados com a magnitude do aumento na T total sérica (r = 0,44; P = 0,001), T biodisponível (r = 0,45 e P = 0,009) e estradiol sérico (r = 0,45; P = 0,0006)(Amory et al., 2004).

Entre os resultados apresentados por Schubert, Markus *et al.* (2003), os níveis de DMO antes do tratamento eram: 32 homens (60%) apresentavam um escore Z de DMO abaixo de -1; e 19 homens (36%) abaixo de -2, em comparação com um grupo controle saudável. Além disso,

em homens com hipogonadismo primário a DMO é significativamente maior (-0,87 ± 0,23) do que homens com hipogonadismo secundário (-1,52 ± 0,23; p < 0,01) (Schubert et al., 2003).

A partir disso, após 6 meses de substituição androgênica, a DMO aumentou em todos os grupos de tratamento: grupo TU (+0,29 ± 3,06%), grupo MES (mesterolona) (+0,21 ± 2,62%), grupo TE (enantato de testosterona) (+12,21 ± 4,49%) e grupo IT (implante de testosterona) (+4,12 ± 1,72%). Em comparação com a DMO basal, apenas no grupo TE esse aumento foi significativo (p < 0,01). A análise separada da DMO em homens com hipogonadismo primário e secundário revelou um aumento dose-dependente da DMO no hipogonadismo primário, com quase nenhum aumento no grupo MES e o aumento mais pronunciado da DMO no grupo IT. Homens com hipogonadismo secundário apresentaram aumento da DMO apenas no grupo TE. Nos outros grupos de tratamento, a DMO média dos homens com HG secundário não sofreu alterações significativas (Schubert et al., 2003).

Dessa forma, para Schubert, Markus *et al.* (2003), isso se reflete na observação de que dos 33 homens com HG secundário, apenas 16 (49%) responderam à substituição androgênica com aumento da DMO. Em contraste, 17 de 20 (85%) homens com HG primário demonstraram um aumento na DMO. Os homens com HG primário experimentaram um aumento na DMO significativamente mais frequente do que os homens com HG secundário (p < 0,01). Ademais, foi observada uma correlação negativa significativa entre a alteração da DMO e a idade (r = -0,31, p < 0,03) e a DMO basal (r = -0,29, p < 0,02). A análise de múltiplas variantes da DMO – incluindo idade, os níveis dos hormônios sexuais durante a substituição e a etiologia do hipogonadismo – revelaram a idade (p < 0,02) e a etiologia (p < 0,01), como os únicos preditores significativos de DMO após a substituição androgênica (Schubert et al., 2003).

Quadro 2. Síntese dos doze trabalhos nos quais analisou-se, principalmente, a metodologia e os resultados obtidos na massa óssea a partir da avaliação dos exames que medem a DMO, Pato Branco, 2023.

Autores, ano.	Título da publicação	Objetivos do trabalho	Metodologia	Principais resultados
SHIGEHARA, Kazuyoshi *et al.*, 2017.	Effects of testosterone replacement therapy	Investigar os efeitos da terapia de reposição de	Teste controlado e aleatório de 12 semanas. O total de 74 pacientes com	A DMO mostrou um aumento no grupo TRT de (77,3 ± 7,8) para

	on hypogonadal men with osteopenia or osteoporosis: a subanalysis of a prospective randomized controlled study in Japan (EARTH study).	testosterona (TRT) na densidade mineral óssea (DMO) entre homens hipogonádicos com osteopenia/osteoporose.	diagnóstico clínico de osteopenia ou osteoporose e hipogonadismo foram incluídos neste estudo, com 35 no grupo TRT e 34 no grupo controle. O grupo TRT recebeu 250 mg TE (enantato de T) a cada 4 semanas durante 12 meses.	(82,4 ± 7,7%) e no grupo controle (de 76,8 ± 8,7) para (79,9 ± 9,3%).
FINKELSTEIN, Joel S *et al.*, 2016.	Gonadal steroid–dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men.	Elucidar os papéis específicos da deficiência de androgênio e estrogênio na perda óssea hipogonadal. Além disso, esclarecer quais os níveis limiares de testosterona e estradiol que iniciam a perda óssea.	Teste controlado e aleatório. No grupo 1, 198 homens saudáveis (20 a 50 anos) receberam acetato de goserelina e foram randomizados para tratamento com 0, 1,25, 2,5, 5 ou 10g/dia de gel de testosterona por 16 semanas. O grupo 2, com 202 homens, recebeu os mesmos tratamentos, mais anastrozol. No grupo controle, 37 homens	Diminuições na DMO ocorreram em todos os grupos com uso de anastrozol, mas foram modestas. A DMO da coluna caiu substancialmente em todos os grupos com uso de anastrozol. Os níveis de estradiol acima de 10 pg/ml e os

			receberam placebos para goserelina e testosterona. A DMO foi avaliada por absorciometria DXA e por QCT.	níveis de testosterona acima de 200 ng/dl foram suficientes para a manutenção da DMO.
ANTONIČ, Kristina Groti, 2022.	Impact of testosterone therapy on bone turnover markers in obese males with type 2 diabetes and functional hypogonadism.	Avaliar as mudanças devido a terapia com testosterona para DMO da coluna lombar e do quadril em homens obesos com Diabetes Mellitus tipo II (DM II) e Hipogonadismo Funcional (HF).	Teste controlado e aleatório com 55 homens obesos com DM II e HF que participaram de um estudo de 2 anos, controlado por placebo, com undecanoato de testosterona (TU). A DMO foi avaliada após 24 meses usando absorciometria DXA. Grupo T (n = 28) recebeu TU por dois anos. Grupo P (n = 27) recebeu placebo no primeiro e TU no segundo ano.	Nenhuma alteração na DMO do colo do fêmur foi observada. A DMO da coluna lombar aumentou (0,075 ± 0,114 g/cm²) no grupo T após dois anos de tratamento.

JUNJIE, Wang *et al.*, 2019.	Testosterone Replacement Therapy has Limited Effect on Increasing Bone Mass Density in Older Men: A Meta -analysis.	Avaliar os efeitos da terapia de testosterona no aumento da DMO entre homens mais velhos com baixas concentraçõe s séricas de testosterona.	Meta - análise. Banco de dados: PubMed, EMBASE e The Cochrane Library. Foi realizado a partir de ensaios clínicos randomizados (RCTs) sobre o efeito da terapia de testosterona na osteoporose em homens idosos. Avaliados a partir da DMO.	A terapia com testosterona não reverteu, significativamente , a tendência de diminuição da DMO na coluna, colo do fêmur, triângulo de Ward e todo o corpo. A exceção foi o trocânter e o quadril total, que tiveram bons resultados.
TRACZ, Michal J. *et al.*, 2006.	Testosterone Use in Men and Its Effects on Bone Health. A Systematic Review and MetaAnalysis of Randomized Placebo-Controlled Trials.	Estimar o efeito do uso de testosterona na saúde óssea dos homens.	Revisão sistemática e meta - análise. Banco de dados: MEDLINE, EMBASE e The Cochrane Library; Incluímos oito RCTs em homens, envolvendo 365 pacientes. Dois estudos acompanharam os pacientes por mais de 1 ano.	A reposição de testosterona IM obteve um ganho de 8% na DMO lombar e um ganho de 4% na DMO do colo do fêmur. A testosterona transdérmica não teve impacto.

BASURTO, Lourdes *et al.*, 2008.	Effect of testosterone therapy on lumbar spine and hip mineral density in elderly men.	Analisar o efeito da terapia com testosterona na DMO em homens idosos saudáveis que apresentavam baixos níveis de testosterona total.	Teste controlado e aleatório. 48 homens (> 60 anos) com T. menor ou igual a 320 ng/dL, fizeram parte do estudo. 25 deles receberam injeções IM de TE a cada 3 semanas, durante 12 meses; os 23 participantes restantes formaram o grupo de controle. Todos os participantes tiveram medições da DMO na coluna lombar e no quadril, antes e no final do estudo.	O grupo tratado com testosterona exibiu um aumento significativo (de 1,198 ± 0,153 a 1,240 ± 0,141 g/cm²) na DMO lombar. Nenhuma mudança significativa ocorreu na DMO do colo do fêmur e do quadril, comparando-se com o grupo controle.
ISIDORI, A.M. *et al.*, 2015.	Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology.	Desenvolvem os diretrizes de prática clínica para avaliar o perfil de custo-benefício individual da terapia de reposição androgênica	Revisão sistemática de RCTs em homens com T. médio (< 12 nmol/L). As diretrizes foram revisadas e aprovadas pela Comissão de Diretrizes e Comitê Executivo da Sociedade Italiana de Endocrinologia	Efeito significativo da TRT na DMO femoral em comparação com o placebo (+2,7%), e um efeito mais pronunciado (+10,2%) na DMO lombar, após 36 meses.

		no hipogonadismo (HG) masculino adulto, definido pela presença de sinais e sintomas específicos e testosterona sérica (T) abaixo de 12 nmol/L.	(SIE). O estudo consistiu na participação de oito médicos experientes no tratamento de HG.	Houve efeito positivo da TRT transdérmica na DMO lombar.
BENITO, Maria *et al.*, 2005.	Effect of Testosterone Replacement on Trabecular Architecture in Hypogonadal Men.	Testar a hipótese de que a reposição de testosterona em homens com hipogonadismo também melhoraria sua arquitetura trabecular.	Ensaio Clínico. 10 homens HG foram tratados com gel de testosterona por 24 meses para manter suas concentrações de testosterona dentro da faixa normal. O grupo controle foi composto de 10 homens eugonadais (T > 300 nmol/L). Foram avaliados após 6, 12 e 24 meses a partir da	Após 24 meses de tratamento com testosterona, a DMO da coluna aumentou 7,4% e do quadril total aumentou 3,8%.

			DMO por DXA da coluna e quadril.	
LIN, D; RIEDER, MJ., 2007.	Interventions for the treatment of decreased bone mineral density associated with HIV infection.	Avaliar os efeitos de intervenções destinadas a aumentar a densidade mineral óssea em adultos infectados pelo HIV.	Revisão sistemática. Banco de dados: MEDLINE, EMBASE, LILACS e The Cochrane Library. Estudo de RCTs comparando terapias farmacológicas, ou não farmacológicas com placebo. Avaliou-se a DMO em pacientes adultos (18 anos ou mais) com HIV.	Após três meses, o TE melhorou a DMO lombar em comparação com o placebo em +3,70 (95% CI 0,48 a 6,92)%. .
AVERSA, Antonio *et al.*, 2012.	Effects of long -acting testosterone undecanoate on bone mineral density in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic	Avaliar os efeitos da TRT, a longo prazo, sobre a DMO em pacientes obesos com síndrome metabólica (SM) e hipogonadismo de início tardio (LOH).	Ensaio Clínico. 60 homens (idade de 57 ± 10 anos) com T. sérica (< 320 ng/dL) e SM, independente da presença de osteoporose, foram incluídos. 40 receberam TU IM 4 vezes/ano durante 36 meses. Os outros 20 foram usados como controle. A avaliação	A terapia com TU induziu uma melhora na DMO após 36 meses: (lombar = 1,053 ± 0,145 g/cm² e femoral = 0,989 ± 0,109 g/cm²) com aumento de 5%/ano.

	syndrome: results from a 36 months controlled study.		foi a partir da DMO vertebral e femoral por absorciometria DXA.	
AMORY, John K. *et al.*, 2004.	Exogenous Testosterone or Testosterone with Finasteride Increases Bone Mineral Density in Older Men with Low Serum Testosterone.	Avaliar se a combinação de Testosterona (T) e finasterida (F), um inibidor da 5α-redutase, pode aumentar a DMO em homens mais velhos sem efeitos adversos na próstata.	Ensaio Clínico. 70 homens (idade > 65 anos) com (T < 12,1 nmol/L), foram aleatoriamente designados para receber um dos três regimes por 36 meses: TE, 200mg IM a cada 2 semanas com pílulas de placebo diariamente (somente T); TE, 200mg a cada 2 semanas com 5mg F diariamente (T+F); ou injeções e pílulas de placebo (placebo). Avaliou-se a DMO da lombar e do quadril por absorciometria DXA.	A DMO desses homens aumentou na coluna lombar em 10,2 ± 1,4% (somente T) e 9,3 ± 1,4% (T+F) e 1,3 ± 1,4% (placebo). Já no quadril, houve aumento de 2,7 ± 0,7% (somente T) e 2,2 ± 0,7% (T+ F) e −0,2 ± 0,7% (placebo).
SCHUBERT, Markus *et al.*,	Osteoporosis in Male	Analisar retrospectiva	Ensaio clínico. RCT atribuindo 53	Após 6 meses de terapia houve um

2003.	Hypogonadism: Responses to Androgen Substitution Differ among Men with Primary and Secondary Hypogonadism.	mente os dados sobre DMO em 53 homens com hipogonadismo de um estudo clínico prospectivo, randomizado e aberto, investigando os efeitos de quatro modos diferentes de substituição de andrógenos.	homens com HG aos seguintes grupos de tratamento: mesterolona (MES) (100mg) VO diariamente, TU (160mg) VO diariamente, TE (250mg) IM a cada 21 dias, ou um implante subcutâneo (1.200mg) de testosterona. A DMO foi avaliada por QCT.	aumento aproximado de 12% no grupo TE e 4% no grupo IT na DMO. Não houve aumentos significativos nos grupos TU e MES na DMO. Nos homens com HG secundário, apenas os tratados com TE apresentaram um aumento significativo da DMO.

a. EFEITOS COLATERAIS

Entre os efeitos colaterais apresentados no estudo de SHIGEHARA, Kazuyoshi *et al.* (2017), pode-se apontar uma diminuição significativa do Colesterol HDL observada no grupo TRT (de 57 ± 15 para 54 ± 12; p = 0,0133), após 12 meses, algo que não foi observado no grupo controle (p = 0,0871). Porém, outros colaterais significativos não foram observados (Shigehara et al., 2017).

Ademais, nos estudos analisados por Junjie, Wang *et al.* (2019), encontrou-se três parâmetros relacionados à mudança nos sintomas da próstata: antígeno específico da próstata (PSA), Pontuação de sintomas (IPSS) e tamanho da próstata. Assim, verificou-se que em

comparação com os grupos de controle, a TT aumentou o tamanho da próstata e não teve efeito estatístico nos níveis de PSA e no IPSS. Além disso, houve redução do colesterol HDL, sem mais alterações significativas (Junjie et al., 2019).

Em concomitância com Junjie *et al.* (2019), o estudo de Basurto, Lourdes *et al.* (2008) encontrou uma elevação moderada nos níveis de PSA em 3 dos 25 indivíduos tratados (entre 4,3 e 5,0 ng/mL). Logo, esses participantes foram excluídos do estudo e, após a interrupção do tratamento com testosterona, o nível de PSA normalizou. Dados pacientes foram minuciosamente avaliados por um urologista que descartou malignidade na próstata. Além disso, os valores de hematócrito mostraram um aumento significativo ($p < 0,05$) no grupo T em comparação com o grupo placebo (de 44,7 ± 5,2% para 46,4 ± 4,3%), mas dentro da faixa normal (Basurto et al., 2008).

Os autores Isidori, A.M. *et al.* (2015), no entanto, sugerem cuidado em monitorar os parâmetros sanguíneos e orientam o uso de derivados 17-alfa-alquilados de T, em que tais preparações de T não têm efeitos negativos sobre a função hepática. Outrossim, desaconselham a TT em pacientes que tenham histórico de hematócrito acima do limite superior de normalidade, que sejam hipogonádicos e estão tentando ter filhos, com histórico de apneia obstrutiva do sono e com risco cardiovascular aumentado (Isidori et al., 2015).

Outrossim, no decorrer do estudo dos autores Aversa, Antonio *et al. (*2012), em que os pacientes utilizaram a terapia com TU, nada de grave foi relatado. Contudo, quatro pacientes foram descontinuados porque apresentaram eritrocitose leve e transitória, e um paciente por aumento dos níveis de PSA (Aversa et al., 2012).

No estudo de Amory, John K. *et al.* (2004), também houve um aumento pequeno, porém significativo, no PSA sérico no grupo apenas T ($P <0,001$ no mês 36); no entanto, não houve alteração no PSA do grupo placebo e do grupo T+F. O volume da próstata aumentou significativamente em todos os grupos durante o período de estudo de 3 anos. O aumento no volume da próstata no grupo somente T foi semelhante ao aumento observado no grupo de tratamento com placebo ($P = 0,35$), enquanto o aumento no volume da próstata no grupo T+F foi significativamente menor do que no grupo T ($P = 0,02$). Ademais, um homem no grupo placebo, dois no grupo apenas T e nenhum indivíduo no grupo T+F teve diagnóstico de câncer de próstata, levando à descontinuação da participação no estudo ($P= 0,46$) (Amory et al., 2004).

Além disso, ainda nos colaterais apresentados no estudo de Amory, John K. *et al.* (2004), houve aumento significativo de hematócrito e hemoglobina durante o tratamento nos

grupos T e T+F (P < 0,001 em comparação com a linha de base e placebo), mas permaneceram inalterados no grupo placebo. O aumento do hematócrito foi associado positivamente com elevações de T (r = 0,41; P < 0,001). Outrossim, no grupo T, um homem sofreu uma hemorragia cerebral durante o tratamento e outro homem desenvolveu novos sintomas de apneia do sono confirmados por um estudo do sono. Não houve outros eventos adversos cardiovasculares, cerebrovasculares ou pulmonares graves (Amory et al., 2004).

Entretanto, nos estudos de Antonič, Kristina Groti (2022) e Lin, D; Rieder, MJ. (2007), nenhum evento adverso ou efeitos colaterais foram observados. Além disso, não foram listados efeitos colaterais nos estudos de Finkelstein, Joel S *et al.* (2016), Tracz, Michal J *et al.* (2006), Schubert, Markus *et al.* (2003) e Benito, Maria et al. (2005).

5. DISCUSSÃO

De início, convém salientar que os trabalhos científicos discutidos aqui não apresentaram, em sua maioria, dosagens e tempo de terapia iguais, o que presume uma imprecisão nas comparações de um com o outro; bem como, a variação entre as medições de DMO, que utilizaram diferentes métodos para a avaliação. No entanto, serão abordados a partir das diferentes apresentações, sendo elas: testosterona transdérmica, undecanoato de testosterona (TU), enantato de testosterona (TE), mesterolona (MES) e implante subcutâneo de testosterona (IT). Ademais, a relativa segurança de cada terapia será descrita de acordo com os efeitos colaterais mostrados nos resultados.

Desse modo, entre os estudos analisados, quatro avaliaram o efeito da testosterona transdérmica na DMO. Os autores Finkelstein, Joel S *et al.* (2016) apontaram que a T. transdérmica é suficiente para a manutenção óssea, quando afirmam que níveis séricos de E2 > 10pg/mL e T > 200ng/dL mantém a DMO no homem; bem como Tracz, Michal J *et al.* (2006), que mostra um estudo no qual a terapia não teve efeito positivo nem negativo sobre a DMO. Em concomitância, Isidori, A.M. *et al.* (2015) demonstraram um efeito positivo da terapia para a coluna lombar, assim como Benito, Maria et al. (2005), que descreveram aumentos de 7,4% na lombar e 3,8% no quadril total. Desse modo, é compreensível que a T. transdérmica oferece benefícios para a manutenção óssea e pode ser usada com segurança – comparando-se com as apresentações IM – quando dados estudos não apresentam colaterais e efeitos adversos relacionados.

Outrossim, sendo o único trabalho que utilizou das terapias com IT e MES, Schubert, Markus *et al.* (2003) mostraram que a aplicação de MES não possibilitou resultados significativos. Não obstante, houve ganhos consideráveis com a aplicação do IT, sendo de 4,12% na DMO em homens com hipogonadismo (HG) primário. Todavia, destaca-se o HG primário devido ao fato de que em homens com HG secundário a terapia com IT não promoveu aumento da DMO, entretanto também não diminuiu. Ademais, efeitos adversos não foram apresentados no estudo. Dessa forma, infere-se que o IT contribui para o ganho de massa óssea em homens com HG primário e mantém a mesma em homens com HG secundário, porém não conseguimos avaliar a segurança do tratamento.

Ademais, a terapia com TU foi ponderada em três estudos. Nesse sentido, em Schubert, Markus *et al.* (2003), não houveram ganhos significativos na DMO. Contudo, em Aversa, Antonio *et al. (*2012) e Antonič, Kristina Groti (2022), houve aumento satisfatório da DMO. Dessa maneira, no primeiro, a coluna lombar e o fêmur aumentaram a DMO na ordem de 5%/ano. Porém, no segundo, o crescimento foi significativo apenas na coluna lombar, sem apresentar alterações da DMO do fêmur. Por conseguinte, não foram observados colaterais no primeiro estudo e, no segundo, não houveram colaterais graves – quatro pacientes foram descontinuados por eritrocitose leve e transitória e um por aumento do PSA. Sendo assim, é expressivo o resultado observado na terapia com TU, pois houve uma segurança relativa na aplicação da terapia – quando os pacientes descontinuados não apresentaram maiores complicações – e obteve-se ganhos significativos de massa óssea.

Logo, como última terapia descrita e a mais aplicada nos trabalhos, cinco deles, o TE demonstrou os aumentos mais expressivos na DMO. Nesse viés, os autores de Shigehara, Kazuyoshi *et al.* (2017) apresentaram um aumento geral na DMO e, BASURTO, Lourdes *et al.* (2008) e Lin, D; Rieder, MJ. (2007), demonstraram um aumento significativo na DMO lombar – sendo de 3,7% no trabalho de LIN, D; RIEDER, MJ. (2007). Vale destacar, ainda, que BASURTO, Lourdes *et al.* (2008) não observaram alterações significativas na DMO femoral e do quadril total. Além disso, o estudo de SCHUBERT, Markus *et al.* (2003) apontou um aumento médio de 12% na DMO total, inferindo, também, que homens com HG secundário obtiveram aumentos somente com a terapia de TE. Já o estudo proposto por AMORY, John K. *et al.* (2004), observou que a terapia somente com TE aumentou em 10% a DMO lombar e 2,7% do quadril total, havendo uma pequena redução no grupo que usou Finasterida, apresentando aumentos de 9% e 2,2%, respectivamente.

Por conseguinte, em relação a segurança da terapia com TE, foram observados aumentos no PSA, eritrocitose e redução do colesterol HDL, todos sem gravidade. Entretanto, na pesquisa de LIN, D; RIEDER, MJ. (2007) não foi observado nenhum colateral. Schubert, Markus *et al.* (2003) não apresentaram os colaterais. Nesse sentido, a exceção foi o estudo de Amory, John K. *et al*. (2004), em que um homem do grupo placebo e dois do grupo TE foram diagnosticados com câncer de próstata, levando à descontinuação da pesquisa. Ademais, um homem sofreu uma hemorragia cerebral e outro apresentou sintomas de apneia do sono, mas não houveram outros eventos adversos cardiovasculares, cerebrovasculares ou pulmonares graves. Diante disso, ainda, Amory, John K. *et al.* (2004) observaram que o uso do TE associado à Finasterida (inibidora da 5-alfarredutase) impediu a hiperplasia prostática e o aumento do PSA.

Desse modo, é compreensível que a terapia com TE é segura, resguardadas as principais contraindicações, e oferece os maiores ganhos de massa óssea. Além disso, os efeitos colaterais descritos nas pesquisas não foram graves, sendo, em sua maioria, resolvidos com a interrupção do tratamento. Vale ressaltar, ainda, para a terapia em idosos, os quais apresentam os maiores riscos em relação à hiperplasia prostática, a possibilidade do uso associado à Finasterida, medicamento que mostrou efetividade no controle dessa manifestação.

Por fim, as meta-análises de Tracz, Michal J *et al.* (2006) e Junjie, Wang *et al.* (2019) e a revisão sistemática de ISIDORI, A.M. *et al.* (2015) não especificaram o tipo de testosterona usada, apenas o primeiro definiu apenas apresentações de testosterona IM. Dessa maneira, o primeiro apontou aumentos de 8% na DMO lombar e 4% no fêmur, já o terceiro, aumentos de 10% e 3%, respectivamente. Ademais, os autores Junjie, Wang *et al.* (2019) apontaram aumentos no trocânter e no quadril total, sem alterações significativas na lombar, fêmur e triângulo de Ward.

Diante do exposto, em relação aos colaterais, houve, no estudo de Junjie, Wang *et al.* (2019), hiperplasia prostática sem alteração do PSA – em que os indivíduos foram retirados do estudo e os índices normalizaram-se sem complicações – e diminuição do colesterol HDL, sem demais alterações. Já TRACZ, Michal J *et al.* (2006) não apresentaram os colaterais na pesquisa. Além disso, Isidori, A.M. *et al.* (2015) sugerem o cuidado com os parâmetros sanguíneos, quando desaconselham a terapia em indivíduos que: apresentam hematócrito acima da normalidade, em homens hipogonádicos que estão tentando ter filhos, com histórico de apneia obstrutiva do sono ou risco cardiovascular aumentado. Ademais, consideram válida a TRT em homens adultos com níveis T < 12 nmol/L para melhorar a qualidade de vida; dessa

maneira, beneficiando a glicemia, perfil lipídico, função sexual, massa muscular e sintomas depressivos, descartadas as principais contraindicações

Dessa forma, resguardadas as contraindicações salientadas, é evidente que a terapia com testosterona exógena melhora a saúde óssea a partir da manutenção ou dos ganhos na DMO, favorecendo, também, uma melhor qualidade de vida devido aos possíveis benefícios metabólicos – desde que aliados à alimentação e a prática de exercícios físicos. Assim, a aplicação da terapia com testosterona torna-se uma opção viável para o indivíduo na prevenção ou no tratamento da osteoporose, seja ela considerada um tratamento corretivo ou coadjuvante.

6. CONCLUSÃO

Portanto, a partir desse estudo, é indubitável que a aplicação da terapia de reposição de testosterona é capaz de prevenir e tratar a osteoporose masculina, seja devido à manutenção ou aos ganhos na DMO – o critério de diagnóstico da patologia. Todavia, de fato, a osteoporose continua sendo subdiagnosticada na população masculina, como pela falta de cuidados com a saúde – geralmente mais associada aos homens – ou pela desinformação no meio médico, quando a doença é sempre associada a pós-menopausa das mulheres. Nesse viés, inclusive, uma parcela considerável dos homens já deve possuir um quadro clínico de osteopenia devido ao distúrbio androgênico do envelhecimento masculino e, na maioria das vezes, o diagnóstico da osteoporose somente acontece após uma fratura grave, o que torna a doença um desafio para o âmbito clínico.

Desse modo, também, há a necessidade da promoção de mais pesquisas pela comunidade científica, tanto para descrever o custo/benefício da testosterona como para prover informação para a comunidade médica e sociedade. Nesse sentido, mesmo que a nossa revisão da literatura tenha demonstrado uma segurança relativa na aplicação da terapia, dados os poucos colaterais e complicações, a testosterona – e as apresentações comercializáveis – necessita de mais trabalhos que avaliem principalmente os efeitos adversos e colaterais ao longo prazo, para que o indivíduo possa obter mais segurança na hora de optar pelo tratamento. Por fim, convém inferir que o risco, descartadas as principais contraindicações, é mínimo perto dos benefícios que a terapia pode oferecer para o paciente osteoporótico, seja no âmbito da patologia ou da saúde geral.

REFERÊNCIAS

AMORY, J. K. et al. Exogenous Testosterone or Testosterone with Finasteride Increases Bone Mineral Density in Older Men with Low Serum Testosterone. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 2, p. 503–510, 2004.

ANTONIČ, K. G. Impact of testosterone therapy on bone turnover markers in obese males with type 2 diabetes and functional hypogonadism with type 2 diabetes and functional hypogonadism. **The Aging Male**, v. 25, n. 1, p. 269–277, 2022.

LOURES, M. A. R. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 7, n. S 2, p. 497–514, 2017.

AVERSA, A. et al. Effects of long-acting testosterone undecanoate on bone mineral density in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome : results from a 36 months controlled study. **Informa Healthcare**, v. 15, n. 2, p. 96–102, 2012.

BASURTO, L. et al. Effect of testosterone therapy on lumbar spine and hip mineral density in elderly men. **Informa Healthcare**, v. 11, n. September, p. 140–145, 2008.

BENITO, M. et al. Effect of Testosterone Replacement on Trabecular Architecture in Hypogonadal Men. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 20, n. 10, p. 1785–1791, 2005.

BERTERO, E.B.; JUNIOR, A.N. Recomendações em distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM). **Sociedade Brasileira de Urologia - SBU**, São Paulo, n. 1°, p. 11-43. 2017.

BHASIN, S. et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, n. April, p. 2536–2559, 2014.

FINKELSTEIN, J. S. et al. Gonadal steroid – dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 126, n. 3, 2016.

GALLAGHER, J. C. et al. Prevention of Bone Loss with Tibolone in Postmenopausal Women: Results of Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Studies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 10, p. 4717–4726, 1 out. 2001.

GARDNER, D. G.; SHOBACK, D. **Endocrinologia básica e clínica de Greenspan.** 9° Edição ed. Porto Alegre: ArtMed, 2013.

GOLDMAN, A. L. et al. A Reappraisal of Testosterone ' s Binding in Circulation : Physiological and Clinical Implications. **Endocrine Society**, p. 302–324, 2017.

GOLDS, G.; HOUDEK, D.; ARNASON, T. Review Article Male Hypogonadism and

Osteoporosis : The Effects , Clinical Consequences , and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. **Internacional Journal of Endocrinology**, v. 2017, 2017.

HANDELSMAN, D. J. Androgen Physiology, Pharmacology, Use and Misuse. **MDText.com**, v. 5 October, 2020.

HOHL, A. **Testosterona: dos aspectos básicos aos clínicos.** 1° Edição ed. Rio de Janeiro: Di Livros, 2018.

ISIDORI, A. M. et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism : recommendations from the Italian society of endocrinology. **J Endocrinol Invest**, p. 103–112, 2015.

JAIME, P. C. et al. Bone mineral density in Brazilian men 50 years and older. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, p. 1429–1435, 2000.

JUNJIE, W. et al. Testosterone Replacement Therapy has Limited Effect on Increasing Bone Mass Density in Older Men: A Meta-analysis. **Current Pharmaceutical Design**, p. 73–84, 2019.

LIN, D. et al. Interventions for the treatment of decreased bone mineral density associated with HIV infection (Review). **Cochrane Library**, 2007.

MARTINIS, M. DE et al. Gender Differences in Osteoporosis : A Single- Center Observational Study. **Men's HEALTH**, v. 39, n. 4, p. 750–759, 2021.

RAISZ, L. G. Science in medicine Pathogenesis of osteoporosis : concepts , conflicts , and prospects. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 12, 2005.

SCHUBERT, M. et al. Osteoporosis in Male Hypogonadism : Responses to Androgen Substitution Differ. **Hormone Research**, p. 21–28, 2003.

SHIGEHARA, K. et al. Testosterone and bone health in men: A narrative review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 3, p. 1–12, 2017.

SOUZA, M. T. DE; CARVALHO, R. DE. Integrative review : what is it ? How to do it ? Revisão integrativa : o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, p. 102–106, 2010.

TRACZ, M. J. et al. CLINICAL REVIEW : Testosterone Use in Men and Its Effects on Bone Health . A Systematic Review and Meta- Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 6, p. 2011–2016, 2006.

TSUJIMURA, A. The Relationship between Testosterone Deficiency and Men ' s Health. **Men's HEALTH**, v. 31, n. 2, p. 126–135, 2013.

VESCINI, F. et al. Management of Osteoporosis in Men : A Narrative Review. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, p. 1–21, 2021.

VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 7° Edição ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

WISSINGER, U.; ANSTEE, K.; WYN, R. Burden of Male Hypogonadism and Major Comorbidities , and the Clinical , Economic , and Humanistic Benefits of Testosterone Therapy : A Narrative Review. **Dove Press Journal**, p. 31–38, 2021.