

Andropausa: Insuficiência Androgênica Parcial do Homem Idoso. Uma Revisão

revisão

RESUMO

Antonio C. Bonaccorsi

Andropausa é uma designação inapropriada para o quadro clínico resultante do declínio progressivo da produção androgênica encontrado em pelo menos 20% dos homens com idade entre 60 e 70 anos, e que algumas vezes se inicia a partir dos 50 anos. Uma designação mais adequada é insuficiência androgênica parcial do homem idoso. Como a produção de testosterona diminui regularmente, em homens de 75 anos os níveis médios de testosterona são somente 65% daqueles dos adultos jovens, sendo que pelo menos 25% destes idosos apresentam níveis subnormais de testosterona biodisponível. A etiologia deste declínio da testosterona dependente da idade é multifatorial e envolve alterações testiculares primárias, disfunção da regulação neuroendócrina das gonadotropinas, elevação das concentrações séricas de globulina ligadora de hormônios sexuais e redução da sensibilidade dos receptores androgênicos. A senescência é acompanhada de uma série de sinais e sintomas, muitos deles bastante semelhantes aos observados em hipogonádicos jovens. Este quadro clínico complexo pode se dever aos efeitos conjuntos do próprio processo de senescência e de doenças intercorrentes. No entanto, existem evidências que o declínio dos níveis de testosterona próprio da idade é, pelo menos em parte, codeterminante deste quadro clínico, visto que a reposição androgênica tem mostrado efeitos favoráveis em mais de 30% destes idosos sintomáticos. No momento, esta reposição hormonal deveria somente ser considerada em presença de níveis séricos de testosterona abaixo dos limites normais mínimos para adultos jovens, acompanhada de sinais inequívocos de insuficiência androgênica, na ausência de outras causas reversíveis de hipoandrogenismo e após a exclusão de contra-indicações. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/2:123-133)

*IEDE - Instituto Estadual de
Diabete e Endocrinologia do
Rio de Janeiro, RJ.*

Unitermos: Andropausa; Androgênios; Testosterona; Insuficiência androgênica; Reposição androgênica

ABSTRACT

Andropause is a misnomer for the clinical picture resulting from the progressive decrease in androgen production observed in at least 20% of 60-70 year-old males, sometimes starting at the age of 50. A more appropriate designation is partial androgen deficiency of the aging male. As testosterone production declines steadily, at age 75y. plasma testosterone levels are only 65% of levels in young adults, whereas over 25% of these men have subnormal bioavailable testosterone levels. The etiology of this age-related testosterone decline is multifactorial and involves primary testicular changes, disturbed neuroendocrine gonadotropin regulation, increased sex-hormone binding globulin serum concentrations and reduced androgen receptor sensitivity. Aging is accompanied by a series of signs and symptoms, many of which are rather similar to those observed in young hypogonadal males. This complex clinical picture may arise from the concurrent effects of the aging process *per se* and intercurrent diseases. Nevertheless, there is good evidence that the age associated decrease in testosterone levels is at least a co-determinant of this

*Recebido em 08/08/00
Revisado em 18/12/00
Aceito em 20/12/00*

clinical picture, seen that testosterone supplementation has shown favorable effects in more than 30% of these symptomatic aging males. At the moment, androgen supplementation should only be considered in the presence of serum levels below the lower normal limit for younger men, together with unequivocal signs and symptoms of androgen deficiency, in the absence of other reversible causes of hypogonadism and after screening for contra-indications. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/2:123-133)

Keywords: Andropause; Androgens; Testosterone; Androgen insufficiency; Androgen replacement

ANDROPAUSA OU CLIMATÉRIO VIRIL são termos até bem pouco usados para designar um quadro clínico pouco estudado e muito questionado, que ocorre em uma parcela significativa de homens acima de 60 anos (1) ou, como já evidenciado e aceito, mesmo um pouco antes, a partir dos 50 anos (2). Determinados hábitos de vida e o stress psicogênico são alguns dos fatores contribuintes para esta ocorrência mais precoce (2,3). Entre os motivos para a descrença sobre a existência da andropausa estariam o fato dela não ocorrer em todos homens desta faixa etária, a confusão do seu quadro clínico com o da senescência e, por fim, a ausência de dados clínicos e laboratoriais fidedignos comprovando sua existência. Os primeiros achados comprovatórios foram, em 1958 (4), a constatação das concentrações diminuídas da testosterona nas veias espermáticas e, em 1966 (5), a diminuição de sua produção pelas células de Leydig. Estes achados foram, em seguida, confirmados por vários autores (1,6-8) e, desde então, raramente contestados. Estas discordâncias se explicariam pela diversidade das populações estudadas e pela diversidade de métodos de pesquisa utilizados, sendo que muitos dos trabalhos que negavam a deficiência androgênica, selecionaram grupos de homens altamente saudáveis e não representativos de uma população idosa (8). Em 1994, em congresso da Sociedade Austríaca de Andrologia, admitiu-se a existência da andropausa e estabeleceu-se a sigla PADAM (*partial androgen deficiency of the aging male*) para denominá-la (6,9).

Declínio da função testicular endócrina na senescência

A partir dos 40 anos, ocorre a cada ano uma diminuição de 1,2% dos níveis circulantes de testosterona livre (TL) e de 1,0% dos de testosterona ligada a albumina e, também, uma elevação de cerca de 1,2% dos de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), a proteína carregadora que se liga a cerca de 50% da

testosterona circulante (9,10). A testosterona total (TT) permanece estável até os 50 a 55 anos e, a partir daí, também começa a se reduzir a uma taxa entre 0,4% (10) e 0,85% por ano (11). Esta redução é de cerca de 35% entre os 25 e os 75 anos e como consequência seus valores médios aos 75 anos são cerca de 65% daqueles encontrados em homens jovens(6). Já a TL decresce entre 50% e 60% neste mesmo período de tempo, o que resulta em níveis de testosterona biodisponível reduzidos em mais de 25% dos homens de 75 anos. Este decréscimo é, sem dúvida, dependente da idade, pois em 300 homens saudáveis de 20 a 100 anos estudados por Vermeulen (11), foram observados níveis subnormais de TT e TL em apenas 1% da população com menos de 40 anos, ao passo que este porcentual aumentava para mais de 10%, mais de 20% e mais de 40% nos grupos etários de 40 a 60, 60 a 80 e mais de 80 anos, respectivamente. Se bem que há controvérsias sobre a redução das concentrações de TT em homens adultos saudáveis, existe unanimidade de que a TL e a T ligada a albumina, a soma das quais representa a T biodisponível (T Bio), realmente decresce 50% a 60% entre os 25 e os 75 anos (6,7). Este declínio mais acentuado dos níveis de TL do que aqueles da TT seria devido ao aumento dependente da idade da concentração de SHBG, o qual permanece até o momento não explicado (11). Existe uma grande variabilidade interindividual dos níveis circulantes de TT e TL nos homens idosos, os quais variam entre níveis nitidamente subnormais e nos limiares máximos da normalidade dos encontrados em adultos jovens, ainda que a proporção de homens com níveis de TL subnormais aumente com a idade. Os níveis de testosterona considerados normais para estes pacientes idosos têm como base os encontrados em homens jovens, não se sabendo ainda se este critério é válido para a avaliação de sua funcionalidade androgênica. Deve-se ainda considerar que o limiar de sensibilidade para a ação androgênica pode variar de tecido para tecido e de órgão para órgão, podendo ser diferente nos homens idosos e jovens (6).

A andropausa dentro do processo de senescência

A andropausa não é um processo isolado mas parte de outro mais amplo que é a senescência, a qual ocorre a partir de várias idades e por uma série de fatores variados, dos quais o mais importante é a hereditariedade. Na senescência ocorre uma série de alterações nos níveis circulantes de hormônios, neurotransmissores (NT), neuropeptídeos (NP), vitaminas e diversas outras substâncias sendo que algumas destas alterações

bioquímicas, sabe-se hoje, têm papel preponderante na gênese do declínio da função androgênica do homem idoso (tabela 1). Enquanto a concentração de cortisol circulante permanece estável ou mesmo discretamente mais elevada, a dos C-19 esteróides adrenais sofre uma acentuada redução (adrenopausa) já a partir dos 40 anos, sendo esta a primeira alteração hormonal encontrada no processo de envelhecimento (12). Este declínio dos C-19 esteróides afeta muitos dos processos fisiológicos próprios da senescência, especialmente através daqueles implicados em sua metabolização periférica para outros androgênios e estrogênios ativos por um processo denominado de intracrinia, e em sua ação enzimática nos órgãos-alvos periféricos. A dehidroepiandrosterona (DHEA) adrenal e seu sulfato decrescem 60% entre os 40 e 80 anos sendo que o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) é o primeiro de todos os hormônios a decrescer, o que ocorre após seu pico máximo ocorrendo entre os 25 (13) e 30 anos (6). Este acentuado declínio nos níveis de DHEA parece ser responsável por cerca de 50% do total da redução dos androgênios em homens a partir dos 40 anos (12), estando provavelmente implicado na gênese do processo fisiológico de envelhecimento e na ocorrência de várias doenças próprias do idoso como cardiopatia, aterosclerose, diabete, doenças imunológicas e obesidade entre outras (6).

Fatores outros que afetam os níveis de testosterona nos idosos

Fatores fisiológicos e estilo de vida. A base fisiológica que fundamenta a grande variação individual nos níveis séricos de testosterona observada em qualquer idade não está ainda bem elucidada. Além do próprio processo de envelhecimento, existem fatores fisiológicos e outros relacionados ao estilo de vida (alimentação, atividade física, sexualidade etc.) que influenciam a variabilidade destes níveis, e que devem ser considerados na avaliação do homem idoso. A hereditariedade é um deles, sendo que em gêmeos mono e dizigóticos, a variabilidade de 60% da TT e 30% da SHBG seria neles explicada por um fator genético (14). Vários fatores hormonais e metabólicos influen-

ciam os valores de SHBG. A insulina e a somatomedina C (SM-C) inibem *in vitro* (15) a produção de SHBG, enquanto *in vivo* (15,16) a insulina foi encontrada como correlacionada inversamente com a SHBG, não havendo consenso se as concentrações de testosterona estariam concomitantemente reduzidas (1,15) ou inalteradas (16). Evidências indiretas sugerem que os níveis de hormônio de crescimento (HC) e SM-C podem estar inversamente correlacionados com os de SHBG e testosterona total, o que sugere que o decréscimo da atividade do eixo somatotrópico estaria implicado na elevação da SHBG e na diminuição da TL dos homens idosos (15). Muito provavelmente, a queda da produção de melatonina própria do homem idoso seria uma das origens desta deficiência somatotrópica (17), e mais um fator contribuinte para o hipoandrogenismo. Em estudos clínicos, o índice metabólico basal (IMB) aparece como um determinante importante dos níveis de SHBG (18). Haveria uma correlação negativa significativa do IMB com os níveis séricos de SHBG e testosterona, a qual seria explicada, pelo menos em parte, pela elevação dos níveis insulinêmicos encontrados em indivíduos com IMB elevado. Esta correlação negativa pode ser observada no homem idoso obeso mesmo quando a SHBG sofre o incremento próprio da idade (1,15), ocorrendo também em obesos jovens, acreditando-se que esteja neles um componente da síndrome de resistência insulínica. Nesta síndrome, também conhecida como síndrome X, muitos homens idosos ou não desenvolvem quadro de disfunção sexual (DS). A causa da mesma seria a maior frequência de fatores de risco (hipertensão, arteriosclerose etc.) neles encontrada mas, muito provavelmente, também a presença de um hipoandrogenismo, consequência da hiperinsulinemia. No idoso, a ocorrência de um IMB elevado seria consequência de uma menor atividade física associada a uma maior ingesta calórica, o que levaria a uma diminuição de massa muscular e a um aumento de gordura tissular, condições favoráveis à resistência insulínica com consequente hiperinsulinemia. É de se notar que a obesidade moderada afeta tão somente os níveis de TT por redução da capacidade de ligação da SHBG, enquanto na obesidade mórbida também a TL sofre uma redução, o que seria também uma consequência de um distúrbio neuroendócrino do eixo hipotálamo-hipofisário (18). A função tireoidiana também altera os níveis de testosterona sérica, sendo que o hipertireoidismo eleva e o hipotireoidismo reduz os níveis de SHBG e testosterona (1).

Quanto aos fatores relacionados ao estilo de vida, uma dieta vegetariana e rica em fibras parece estar asso-

Tabela 1. Alterações bioquímicas próprias da senescência.

Níveis Elevados:	Níveis Inalterados:	Níveis Reduzidos:
FSH	Estrogênios	Testosterona
LH	Diidrotestosterona	DHEA-S
SHBG	Cortisol	Melatonina
PTH	ACTH	GH / IGF-1
Vasopressina	T3, T4, TSH	Renina
Noradrenalina	Epinefrina	Aldosterona
		Vitamina D3

ciada a níveis mais elevados de SHBG e testosterona do que uma a base de carnes com altos conteúdos lipídicos, o que poderia se dever ao fato de uma menor insulínia acompanhar as dietas vegetarianas (19). Outra causa de redução androgênica transitória é o jejum prolongado, no qual ocorre queda dos níveis de leptina e como consequência uma deficiência gonadotrópica (20). O tabagismo parece favorecer os níveis de testosterona em cerca de 5% a 10% em relação a não-fumantes jovens ou idosos (15). No entanto, análises de multirregressão variada indicam que fumar mais de 10 cigarros por dia leva a uma andropausa mais precoce, trazendo o início da mesma para menos de 50 anos (3). O abuso de drogas e de álcool, mesmo na ausência de dano hepático, pode acentuar o decréscimo de testosterona próprio da idade, sendo que no caso do álcool nota-se uma discreta elevação dos níveis de estradiol (21). O estresse, tanto físico quanto psíquico, é um potente redutor androgênico (22). Há hoje indícios de que o estresse psicogênico (2,23) e a depressão (24) possam, por ação no nível central e periférico, produzir um hipogonadismo androgênico em homens ainda não idosos, constituindo-se assim em um dos fatores que contribuem para um quadro de andropausa cada vez mais precoce (2,3).

Fatores patológicos. Mesmo que a senescência reduza os níveis de testosterona, doenças intercorrentes, mais incidentes nesta época, podem acentuar este declínio. O infarto agudo de miocárdio e as cirurgias causam declínios transitórios, ainda que intensos da TL (25,26). Já doenças crônicas induzem reduções mais prolongadas. Homens idosos com diabetes tipo 2 têm níveis reduzidos de testosterona e SHBG, de acordo com a correlação negativa entre níveis de insulina e de testosterona (27). Na aterosclerose coronariana (28) e após a ocorrência de infarto miocárdico (29) foi observada hipotestosteronemia, ainda que no caso dos infartados não esteja estabelecido se estes níveis reduzidos de testosterona são uma consequência da aterosclerose ou um fator de risco pré-existente para doença cardiovascular (1). Na insuficiência renal crônica (30), na síndrome de apnéia noturna (31) e na hemocromatose (32), ainda que nesta o hipogonadismo seja multifatorial, o hipoandrogenismo é consequência de uma insuficiência gonadotrópica. Também na doença hepática crônica a TL está reduzida em função de um aumento dos níveis de SHBG (33). Patologias endócrinas hipotálamo-hipofisárias indutoras ou não de hiperprolactinemia (1,34), e também testiculares primárias pré-existentes acompanhadas de atrofia testicular (34), como a varicocele, as orquites e a criptorquidia, intensificam o quadro de hipoandrogenismo do homem idoso. Por fim, devem-se men-

cionar os efeitos dos muitos medicamentos e drogas com ação central e/ou periférica adversa sobre a função testicular (1,35). Dentre eles, sobressaem os glicocorticóides (36) e os neurolépticos (1,35), ambos muito frequentemente usados nos idosos, os quais induzem reduções da TL por ações combinadas no nível testicular e hipotálamo-hipofisária. Moderados graus de hipoandrogenismo têm sido ainda relatados em uma série de doenças crônicas como a periarterite nodosa, a espondilite anquilosante aguda e durante surtos de artrite reumatóide (1).

Fisiopatologia do declínio da função androgênica no homem idoso

Além das alterações primárias da função testicular, o hipoandrogenismo no idoso se deve ainda a uma disfunção neuroendócrina central, ao aumento da SHBG dependente da idade e a um distúrbio dos receptores androgênicos periféricos.

Alterações testiculares primárias. Uma causa testicular como origem inicial do hipoandrogenismo do homem idoso é sugerida pela diminuição do número de células de Leydig (37) e pela redução da resposta secretória absoluta da testosterona ao estímulo pelo hormônio gonadotrópico coriônico, ainda que o percentual deste aumento seja normal (38). Estas alterações se deveriam a fatores vasculares locais levando a uma deficiente oxigenação testicular e, possivelmente, também a fatores imunológicos (7,39). A consequência seria uma elevação dos níveis basais de hormônio luteinizante (LH) imunológico e biológico, como o observado em muitos (7,40,41), mas não todos os trabalhos (42) sobre o declínio da androgênese nos homens idosos. Ainda no nível testicular é possível que uma série de fatores de crescimento celular como a SM-C, entre todos o mais estudado, de citocinas, como o fator tumoral necrotizante e a interleuquina-1, além de que outros peptídeos testiculares sofram reduções e aumentos, que vão resultar em uma desregulação ainda pouco estudada e compreendida da androgênese testicular (43,44).

Disfunção neuroendócrina do eixo hipotálamo-hipofisário

Ainda que exista uma menor produção de testosterona pela redução do número de células de Leydig, a reserva testicular ainda seria suficiente para permitir uma normalização dos níveis de testosterona, desde que uma maior secreção de LH estivesse disponível a nível hipofisário. No entanto, a secreção de LH destes pacientes não se eleva proporcionalmente, como a observada em homens mais jovens com declínios similares

dos níveis de testosterona (1,45), pelo que ela é neles considerada como inapropriada, caracterizando um quadro de hipogonadismo hipogonadotrópico relativo (45). Considerando-se que a hipófise do homem idoso tem níveis de LH basais e após estímulo pelo hormônio liberador de gonadotropina (HLG) idênticos ou mesmo superiores aos do homem jovem (40), não deve ser a hipófise a origem desta secreção inapropriada de LH (1,7,40,45). Muito provavelmente, dois outros fatores no nível mais alto seriam os responsáveis por esta disfunção secretória. O primeiro seria uma maior sensibilidade do gonadostato do idoso ao retrocontrole negativo dos esteróides sexuais (46). O segundo fator seria uma menor liberação de pulsos amplos de LH em presença de uma frequência de pulsos inalterada, o que se deveria não a uma deficiência hipofisária e sim a uma menor massa de HLG intermitentemente liberado na circulação porta-hipofisária, o que é hoje reconhecido ocorrer nos homens idosos (1,7,40,45). Como o aumento dos níveis séricos de LH, comparada com a obtida em homens jovens, é atenuada em resposta a um antiestrogênio como o tamoxifeno (42) e não responde ao bloqueio dos receptores opióides pela naltrexona (1,40,47), é provável que uma disfunção hipotalâmica primária (6) envolvendo outros NP (NPY, galanina, substância P, colecistoquinina e outros mais) (48) e também NT (noradrenalina, dopamina, serotonina, histamina e ácido gama-aminobutírico) (49) esteja envolvida de maneira ainda não comprovada na gênese desta disfunção do gonadostato do homem idoso.

Aumento da SHBG. Os níveis circulantes de SHBG são estimulados pelos hormônios tireoidianos e pelos estrogênios e inibidos pelo cortisol, prolactina, insulina, SM-C, androgênios e por vários fatores de crescimento tecidual. O progressivo aumento dependente da idade da SHBG associada a menor produção androgênica testicular e à disregulação neuroendócrina central tem como consequência uma redução dos níveis circulantes de T Bio. Em homens idosos, este aumento da SHBG pode ocorrer mesmo em presença de aumentos da gordura tissular e da insulinemia, fatores conhecidos por se correlacionarem inversamente com os níveis de SHBG (1,15,18). A redução progressiva dos níveis de testosterona não explica a elevação daqueles de SHBG, de vez que ela só ocorre após os 50 anos, época em que a SHBG já se encontra elevada (11). Um aumento dos níveis estrogênicos seria uma explicação plausível, mas não há diferenças significativas destes níveis entre homens jovens e idosos (11). Há evidências, ainda que indiretas, que uma parte desta elevação da SHBG deva estar rela-

cionada ao declínio próprio da senescência dos níveis de HC e SM-C (11,18).

Diminuição dos receptores androgênicos periféricos. Receptores androgênicos foram reconhecidos como presentes em grandes concentrações nos órgãos sexuais, sistema nervoso e, em menores quantidades, nos músculos, coração e outros órgãos (1). Estas concentrações são afetadas por aquelas de androgênio tissular e pela idade (50). Isto resulta que no idoso, a menor produção de testosterona vai contribuir para uma menor concentração de receptores tissulares (6), o que agrava neles as manifestações clínicas do hipoandrogenismo (50). Além de em menor número, os receptores androgênicos podem também se tornar menos responsivos aos androgênios tissulares (9). Esta responsividade teria caráter individual e variaria de tecido para tecido interessando diferentes órgãos-alvos e funções, o que poderia explicar a variedade de quadros clínicos e de respostas terapêuticas encontrada em homens com níveis subnormais idênticos de testosterona.

Importância clínica do hipoandrogenismo na senescência

O quadro clínico do homem idoso com insuficiência androgênica parcial é bastante semelhante ao do homem jovem, o que sugere que uma boa parte destas alterações clínicas se devam ao hipoandrogenismo. No entanto, esta possível correlação não foi até agora sistematicamente explorada, sendo fracas as evidências até agora encontradas (1), pelo que é possível que o quadro clínico de alguns homens idosos e a queda androgênica neles observada sejam consequências coincidentes, mas independentes entre si, do processo de envelhecimento (45). Além disso, sendo as manifestações clínicas destes pacientes de caráter multifatorial (6), torna-se difícil determinar se elas seriam devidas ao processo de senescência *per se*, ao relativo hipoandrogenismo, à presença de doenças intercorrentes e aos medicamentos nelas prescritos ou mesmo aos efeitos conjuntos destas mesmas condições patológicas (1,45,46). A melhor prova desta correlação seria uma resposta terapêutica favorável à reposição androgênica. Neste aspecto, os poucos trabalhos avaliando esta resposta têm sido muito ilustrativos, mas também devem ser interpretados com cautela. A demonstração destes efeitos benéficos não obrigatoriamente significa que o quadro clínico positivamente alterado seja consequência de um hipoandrogenismo pré-existente (1). Ao contrário, um resultado terapêutico parcial em paciente nitidamente hipoandrogênico poderá se dever, muitas vezes, à presença de doenças intercorrentes com fatores de risco (diabete,

cardiopatia hipertensiva, uso de medicamentos etc.) para DS, a qual é, até hoje, o único e mais utilizado parâmetro de avaliação da terapêutica androgênica. A ocorrência de disfunção testicular na vigência de doenças sistêmicas foi bem determinada por Gray e col. no *Massachusetts Male Aging Study* (8,10) e, posteriormente, confirmada por Handelsman (50). Eles demonstraram que homens idosos não saudáveis tinham níveis séricos de testosterona mais reduzidos que os saudáveis da mesma faixa etária. Esta correlação entre doenças intercorrentes e hipotestosteronemia se confirma ainda pela menor frequência de respostas positivas à reposição hormonal (RH) em grupos de homens idosos em relação àqueles de mais jovens (51).

No momento atual, considera-se que o hipoandrogenismo do homem idoso possa, na melhor das hipóteses, ser responsável por uma parcela do quadro clínico neles observado. Uma grande parte dos sinais e sintomas neles encontrados seria consequência de doenças intercorrentes, habitualmente mais incidentes nesta faixa etária e, também, do processo de senescência *per se* (1).

Hipoandrogenismo da senescência e atividade sexual

A senescência no idoso se acompanha de uma queda significativa da libido e da atividade sexual. Como se constatou que 80% dos homens com mais de 60 anos permanecem sexualmente ativos, é bem provável que o porcentual de homens clinicamente afetados esteja pouco acima de 20% (52). Os níveis androgênicos necessários para manter a atividade sexual e a libido são relativamente reduzidos (53). Foi constatado que, em homens com menos de 50 anos, níveis de testosterona em torno de 60% dos valores de referência são suficientes para manter a função sexual, mesmo que não se saiba ainda se o mesmo é válido para homens idosos (54). No entanto, em homens saudáveis de 45 a 75 anos foi também demonstrada uma correlação positiva entre níveis de T Bio e maior atividade sexual (55). Pela sua importância e maior incidência, fatores não hormonais, tais como baixa atividade sexual prévia, perda de atrativos da (mesma) parceira, monotonia da vida sexual, estresse e ânimo deprimido por problemas sociais e ambientais, abuso de drogas, álcool e medicamentos e outros mais (1) devem ser levados em conta na avaliação da sexualidade comprometida do homem idoso. Em conclusão, se bem que níveis adequados de testosterona sejam necessários para manter libido, ereções noturnas e aquelas induzidas por pensamentos eróticos, e também de codeterminar a capacidade erétil, de vez que a testosterona estimula a produção e

liberação de óxido nítrico nos corpos cavernosos (56), parece que estes níveis são antes reduzidos que elevados (55). Por este motivo, muitos homens idosos, ainda que com níveis de testosterona discretamente reduzidos, porém saudáveis e sem fatores não-hormonais facilitadores de DS, permanecem sexualmente ativos. É possível, no entanto, que sejam mais altos do que se pensam os níveis de testosterona necessários para manter a sexualidade normal do homem idoso, o que caso venha a ser comprovado, resultará em um maior número de idosos sendo considerados hipogonádicos (6).

Reposição androgênica

Os critérios terapêuticos são tanto clínicos quanto laboratoriais. São sinais de deficiência androgênica relativa uma diminuição da massa muscular e da força física, um aumento da gordura abdominal, assim como sinais de osteoporose. Baixa libido e consequentes dificuldades eréteis podem também ser sinais indicativos, mas no homem idoso podem se dever ao processo de senescência hormônio-independente (1). Os demais sintomas e sinais como perda de memória, dificuldade de concentração, insônia, irritabilidade e ânimo deprimido são inespecíficos e poderiam se dever também ao processo de senescência. Seriam queixas mais específicas os fogachos e a maior sensibilidade térmica, características de um hipogonadismo severo, as quais raramente ocorrem no idoso com hipoandrogenismo (57).

Os critérios laboratoriais deveriam ser o achado de níveis reduzidos de T Bio os quais, ainda que os únicos fidedignos, são ainda de difícil determinação, motivo pelo qual utiliza-se a medida dos níveis circulantes de TT mas, mais especialmente, os de TL. Dosagens de LH sérico são de pouca utilidade pois, na maioria dos homens idosos, elas não estão elevadas. No momento atual, a suplementação androgênica deveria ser realizada somente na presença de níveis androgênicos séricos abaixo dos limites mínimos da normalidade para adultos jovens, acompanhados de inequívocos sinais e sintomas clínicos de hipoandrogenismo, na ausência de causas tratáveis e reversíveis de hipoandrogenismo e após cuidadosa avaliação de possíveis contra-indicações (1,58,59). Segundo Kaufman e Vermeulen (1), estes níveis androgênicos mínimos seriam de 11nMol/L ou 320ng/dl de TT ou, preferentemente, de 0,25nMol/L ou 7,3pg/ml de TL. Na dependência dos níveis circulantes de SHBG, alguns homens com TT normal baixa necessitariam e outros com TT discretamente subnormal não necessitariam reposição androgênica (60). No primeiro caso, isto seria explicado pelos elevados níveis de SHBG

acarretando níveis de TL reduzidos e, no segundo caso, por um efeito exatamente oposto, ou seja, níveis de SHBG reduzidos acompanhados de níveis normais de TL. Em presença de níveis de TT inferiores a 200ng/dl, um quadro de DS estará sempre presente e, não havendo contra-indicação, todos os pacientes devem ser tratados (60). Entre os benefícios da RH têm sido descritos uma melhora na sensação geral de bem estar, da libido e da força muscular e uma discreta diminuição da gordura tissular (58,59). Não existem ainda dados conclusivos acerca destes efeitos benéficos sobre a densidade óssea mineral do homem idoso (1).

Modalidades de substituição androgênica

O objetivo da RH é o alívio dos sintomas relacionados à insuficiência androgênica, se possível alcançando níveis de testosterona sérica que se assemelhem a níveis e variações nicteméricas próprios dos adultos jovens. Sendo o gonadostato do idoso muito sensível ao retrocontrole negativo pelos esteróides sexuais, torna-se difícil aumentar a testorenemia para limites fisiológicos não inibidores dos níveis de LH, o que seria o ideal (1). Os riscos da RH vão depender do produto usado, da sua dosagem e, por fim, da via de administração. O preparado androgênico ideal a ser usado será sempre a testosterona pura e nunca um de seus derivados sintéticos os quais, como a testosterona, não sofrem uma necessária aromatização e 5 alfarredução, estando hoje decididamente banidos da terapêutica (61). No momento encontram-se em uso aprovado os ésteres de testosterona injetáveis (enantato e cipionato, os mais usados, além do decanoato, propionato, fenilpropionato e isocaproato), o undecanoato de testosterona por via oral, os adesivos de testosterona transdérmicos escrotal e não escrotal e os implantes de microesferas de testosterona subcutâneos (61-63). Estão em desenvolvimento a testosterona ciclodextrina por via sublingual e ésteres de testosterona intramuscular em doses mais elevadas e com longos períodos de ação como o undecanoato (1000mg a cada 8 a 10 semanas) e o buciclato (1000mg a cada 12 a 16 semanas) (61). A 7alfa-metil-19-nortestosterona, também em estudos clínicos, a qual sofre aromatização mas nenhuma alfarredução, parece que virá a ser o preparado ideal a ser usado em futuro próximo (64). No homem idoso, o uso dos ésteres injetáveis a longo prazo está contra-indicado por atingirem níveis androgênicos circulantes supra-fisiológicos indesejáveis. Com o undecanoato por via oral não ocorre o mesmo pela rapidez de sua metabolização em torno de 6 horas, mas obriga seu uso em doses muito frequentes e pouco práticas. No

momento atual, os adesivos não escrotais, posto que os de uso escrotal produzem indesejáveis elevações de dihidrotestosterona (DHT), são a melhor opção pela possibilidade da manutenção de níveis fisiológicos circulantes tanto de T Bio quanto de DHT e estradiol (63), ainda que não a ideal pela possibilidade de abandono do tratamento em cerca de 9% dos casos por manifestações alérgicas locais. Existem adesivos de 2,5mg a serem usados 2 vezes ao dia ou de 5mg diários à noite, sendo até hoje os mais estudados e considerados os mais efetivos e seguros. Nossa experiência tem sido com adesivos de 12,6mg com um diferente sistema de permeabilidade cutânea, os quais em dose única diária cobrem perfeitamente as necessidades do homem idoso com insuficiência androgênica parcial, mas não as de um homem com acentuada atrofia testicular bilateral. Nestes pacientes seria necessário o uso de um adesivo de 12,6mg a cada 12 horas para os efeitos ideais desejados. Isto parece indicar que no homem idoso um adesivo de 12,6mg fornece testosterona complementar, mantendo níveis circulantes fisiológicos que, possivelmente, não bloqueiam a secreção de LH hipofisário. O único inconveniente dos adesivos é ainda o seu custo e a não existência em nosso mercado, o que obriga a que se continue usando, com muito cuidado, os ésteres injetáveis em doses menores mas mais frequentes de 50 a 100mg a cada 7 dias ou com menor aceitação, o undecanoato oral (61).

Uma outra opção terapêutica seria uma estimulação da reserva androgênica residual do homem idoso. Estudos de Guay (65) evidenciaram que, em alguns idosos, seria possível um estímulo da androgênese testicular pelo uso de um antiestrogênio, como o clomifeno, na dose de 50mg 3 vezes por semana por 2 meses. Utilizando este esquema, em 89 homens com idade média de 62,1 anos com insuficiência androgênica comprovada, eles obtiveram aumentos de TT, TL e LH em todos eles. Uma resposta sexual positiva (capacidade de completar relações sexuais satisfatórias) foi observada em 32,5% deles, parcial em 35,9% e negativa em 31,4%. Isto sugere que o clomifeno, ainda que seja capaz de reverter a supressão funcional do eixo hipotálamo-hipofisário, não resulta em uma resposta clínica positiva em todos os pacientes, o que se deveria à ocorrência em 2/3 deles de fatores de risco, tanto físicos quanto psicológicos, para DS. Esta técnica terapêutica tem sido a nossa preferida antes da RH clássica, ainda que ela não resolva de modo permanente a insuficiência androgênica destes pacientes, o que obriga sua execução em ciclos intermitentes. Por ser isenta de induzir níveis

androgênicos suprafisiológicos, ela deveria ser sempre considerada antes da RH clássica.

Contra-indicações e riscos da reposição hormonal

São contra-indicações absolutas os cânceres de próstata e de mama e os prolactinomas, sendo que nestas duas últimas situações os riscos da RH se deveriam à elevação dos níveis de estradiol, a qual pode estimular o crescimento destes tumores. Os riscos da RH a serem considerados são os seguintes: 1) Dislipidogênese, aterogênese e morbidade e mortalidade cardiovasculares. Ainda que os efeitos da testosterona sobre o metabolismo lipídico sejam contraditórios (66), trabalhos recentes têm apontado, ao contrário do que se pensava, uma correlação positiva entre níveis normais e não subnormais ou suprafisiológicos de testosterona com uma lipídogênese normal (1,66). Em estudo controle por Simon e col. (67) de 50 homens com idade e origem étnica semelhante, que porém diferiam nos níveis de testosterona, a hipoandrogenemia estava significativamente associada a valores elevados de IMC, gordura abdominal e hipertensão e, também, a maiores níveis séricos de insulina e glicose de jejum e 2 horas pós-prandial, colesterol total, LDL-C, triglicerídeos e apo-B, além de menores níveis de HDL-C e apoA-1. Após ajustes feitos no IMC e nos índices de gordura abdominal, somente a associação negativa de níveis de testosterona com os níveis de insulina e triglicerídeos permaneceu significativa. Isto parece indicar que a associação de níveis de testosterona com um perfil lipídogênico alterado não parece refletir um efeito regulatório direto dos efeitos da testosterona no metabolismo lipídico mas, antes, uma correlação inversa de níveis de testosterona com gordura visceral e níveis de insulina, os quais têm grande impacto nos níveis de triglicerídeos e HDL-C (66). Admite-se, hoje, que parece existir um limiar de testosterona relativamente baixo, acima do qual a testosterona não seria aterogênica. Ou seja, a aterogênese estaria correlacionada com níveis subnormais antes que normais de testosterona, os quais se acompanham de níveis normais de HDL-C e de LDL-C em qualquer idade (1,66). Ainda que uma correlação negativa tenha sido encontrada entre níveis de TL e grau de doença arterial coronariana (68), nenhuma correlação foi encontrada entre testosterona e morbidade e mortalidade cardiovasculares em estudo de 1000 homens caucasianos (69), o que sugere que a testosterona possa ter efeitos vasculares diretos (70). Realmente, a RH parece melhorar a reatividade vascular aos estímulos humorais, não sendo claro se esse efeito é indepen-

dente ou dependente (via óxido nítrico) do endotélio. Mesmo assim, na RH através doses fisiológicas de testosterona é mandatório um controle regular da lipídemia. 2) Hipertrofia e câncer prostático. Ainda que a próstata seja um órgão androgênio dependente, uma hipertrofia prostática benigna não é contra-indicação para RH, sendo que vários estudos falharam em observar um aumento prostático importante durante a mesma (6,71). Também não foi encontrada qualquer correlação entre hipertrofia de próstata e níveis plasmáticos e tissulares prostáticos de testosterona, DHT ou estradiol (72). Isto indicaria que os níveis hormonais teciduais são determinados pela atividade enzimática tecidual, pelo que seria desejável o uso terapêutico de um preparado testosterônico com nula ação 5 alfarredutora e potente ação androgênica, como é o caso da 7alfa-metil-19-nortestosterona, atualmente sob promissores estudos (64). Os níveis de antígeno prostático específico (PSA), um parâmetro da atividade androgênica sobre o tecido prostático, aumenta moderadamente dentro dos limites normais durante a RH, retornando aos níveis pré-tratamento após a suspensão do mesmo (72). O carcinoma prostático é indubitavelmente um tumor androgênio dependente, sendo contra-indicação absoluta da RH. Carcinomas subclínicos, somente diagnosticados por biópsia, ocorrem em mais de 50% dos homens com mais de 70 anos, sendo que apenas uma parcela deles evoluirá para um carcinoma clínico, o qual poderia ser ativado pela RH, ainda que em estudos a curto prazo (menos de 1 ano) não se tenha comprovado aumento da incidência destes tumores em homens idosos sob RH (73). É portanto mandatório que a cada 6 meses se realize exame prostático, dosagem de PSA e ecocolor doppler transretal nos idosos em RH. Acentuados aumentos prostáticos associados a níveis muito elevados de PSA, mesmo após suspensão da terapêutica, indicariam a existência de carcinoma prostático. De acordo com Gooren (9), a RH não deve ser iniciada se o PSA estiver acima do normal, devendo ser descontinuada se houver um aumento de 2,0ng/ml em qualquer época do tratamento ou de 0,75ng/ml em um período de 2 anos. 3) Policitemia. Pode ocorrer mesmo com doses fisiológicas sendo sua incidência de 24% nos idosos sob RH (59). Em alguns casos, torna-se necessária flebotomia, pelo que o hematócrito é exame de rotina durante a RH. 4) Ginecomastia. É uma contra-indicação relativa. Ocorre especialmente em idosos obesos e se deveria a um aumento do processo de aromatização ou a uma acentuação de uma ginecomastia pré-existente, habitualmente encontrada em idosos com hipogonadismo (1,6). 5) Retenção hídrica. É efeito de

pequena monta e não importante, exceto em presença de insuficiência cardíaca ou renal e, também, de hipertensão. 6) Hepatotoxicidade. Hoje não mais ocorre, desde que os androgênios alfa-metilados, como a fluoximesterona e a metil-testosterona foram abandonados, em favor dos produtos à base de testosterona pura. 7) Apnéia noturna. A RH pode exacerbar a apnéia obstrutiva noturna, ainda que a mesma também seja frequentemente associada a hipogonadismo com obesidade mórbida (6). É uma contra-indicação relativa e correm maior risco os obesos, os fumantes e os portadores de doença pulmonar crônica obstrutiva. Pela sua rara ocorrência, pouco se sabe sobre ela (31).

Em conclusão, pode-se hoje afirmar que a síndrome de insuficiência androgênica parcial, que acomete pelo menos 20% a 30% dos homens a partir dos 50 a 60 anos, se beneficia, pelos critérios atuais de avaliação, da terapêutica pela testosterona em pelo menos 30% dos casos, sendo a mesma segura e eficaz quando bem indicada, não havendo provas, como antes se acreditava, de que ela aumente a morbidade e a mortalidade cardio-vascular. Se existem riscos inerentes às ações da testosterona, seja ela endógena ou exógena, estes riscos seriam o tributo que os homens têm que pagar para se manterem homens saudáveis. No entanto, ainda que os efeitos desta terapêutica sejam mínimos, é aconselhável que se esperem os resultados de estudos futuros mais amplos e a longo prazo, antes de se recomendar uma reposição hormonal de rotina em homens idosos.

REFERÊNCIAS

1. Kaufman JC, Vermeulen A. Androgens in male senescence. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. **Testosterone. Action, Deficiency, Substitution**. Berlin:Springer. 1998;437-72.
2. Nilsson PM, Moller L, Solstad K. Adverse effects of psychosocial stress on gonadal function and insulin levels in middle-aged males. **J Inter Med** 1995;479-86.
3. Tan RS, Philip PS. Perceptions and risk factors for andropause. **Arch Androl** 1999;97-103.
4. Hollander N, Hollander VP. The microdetermination of testosterone in human spermatic vein blood. **J Clin Endocrinol Metab** 1958;18:966-70.
5. Kent JZ, Acone AB. Plasma androgens and aging. In: Vermeulen A, Exley D, eds. **Androgens in Normal and Pathological Conditions**. Amsterdam:Ex Med Found. 1966;31-5.
6. Vermeulen A. Andropause. **Maturitas** 2000;15:5-15.
7. Vermeulen A. Androgens in the aging male-Clinical review 24. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;73:221-4.
8. Gray A, Berlin JA, McKinlay JB, Longcope C. An examination of a research design effects on the association of testosterone and male aging. Results of a meta-analysis. **J Clin Epidemiol** 1991;44:671-84.
9. Gooren LJJ. The age-related decline of androgen levels in men: clinically significant? **Brit J Urol** 1996;78:763-8.
10. Gray A, Feldman A, 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.
11. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indices on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging and obese males. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:1821-7.
12. Belanger A, Candau B, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL, et al. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40-to 80-year-old men. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:1086-90.
13. Thomas G, Frenoy N, Legrain S, Sebag-Lanoe R, Beaulieu E-E, Debuire B. Serum dehydroepiandrosterone-sulfate levels as an individual marker. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:1273-6.
14. Meikle AW, Bishop DT, Stringham JD, West WD. Quantitating genetic and non-genetic factors to determine plasma sex steroid variation in normal male twins. **Metabolism** 1986;35:1090-5.
15. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indices on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging and obese males. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:1821-7.
16. Ebeling P, Stenman UH, Seppala M, Koivisto VA. Acute hyperinsulinism, androgen homeostasis and insulin sensitivity in healthy man. **J Endocrinol** 1995;146:63-9.
17. Morales A, Heaton JP, Carson CC, et al. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. **J Urol** 2000;163:705-12.
18. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of decreased androgen levels in obese men. **Clin Endocrinol Metab** 1994;79:997-1000.
19. Belanger A, Locong A, Noel C, Cusan N, Dupont A, Prevost J, et al. Influence of diet on plasma steroids and plasma binding globulin levels in adult man. **J Steroid Biochem** 1989;32:289-33.
20. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. **Biol Reprod** 1999;60:216.
21. Cicero TJ. Alcohol induced defects in the hypothalamo-pituitary luteinizing hormone action in the male. **Alcoholism** 1982;6:207-15.
22. Christiansen K. Behavioral correlates of testosterone. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. **Testosterone. Action, Deficiency, Substitution**. Berlin:Springer. 1998:107-43.
23. Collu R, Gibb W, Ducharme JR. Effects of stress on the gonadal function. **J Endocrinol Invest** 1984;7:529-37.
24. Barrett-Connor E, Von Muhlen D, Kritz-Silverstem D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: The Rancho Bernardo Study. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:573-7.
25. Wang C, Chan V, Tse TF, Yeung RTT. Effect of myocardial infarction on pituitary-testicular function. **Clin Endocrinol** 1978;9:249-53.

26. Wang C, Chan V, Yeung RTT. Effect of surgical stress on pituitary-testicular function. **Clin Endocrinol** 1978;9:255-66.
27. Andersson B, Björntop P, Marin P, Lissner L, Vermeulen A. Testosterone concentration in women and men with NINDM. **Diabetes Care** 1994;17:405.
28. Philipps GB, Pinkernell BJ, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary heart disease. **Arterioscler Thromb** 1994;14:701-6.
29. Swartz CM, Young MA. Low serum testosterone and myocardial infarction in geriatric male patients. **J Am Geriatr Soc** 1987;35:39-44.
30. Handelsman DJ, Dong QH. Hypothalamo-pituitary-gonadal axis in chronic renal failure. **Endocrinol Metab Clin** 1994;22:145-61.
31. Worstman J, Eagleton LE, Rosner W, Dufau ML. Mechanism for the hypotestosteronemia of the sleep apnea syndrome. **Am J Med Sci** 1987;293:221-5.
32. Kelly Tm, Edwards CO, Meikle AW, Kushner JP. Hypogonadism in haemochromatosis. Reversal with iron depletion. **Ann Intern Med** 1984;101:629-32.
33. Elewaut A, Barbier F, Vermeulen. Testosterone metabolism in normal males and male cirrhotics. **J Gastroenterol** 1979;17:402-5.
34. Pogach LM, Vaitukaitis JL. Endocrine disorders associated with erectile dysfunction. In: Krane RJ, Siroky MB, Goldstein I, eds. **Male Sexual Dysfunction**. Boston:Little Brown. 1983:63-76.
35. Nagler HM, Olsson CA. Drug-related male sexual dysfunction In: Krane RJ, Siroky MB, Goldstein I, eds. **Male Sexual Dysfunction**. Boston:Little Brown. 1983:113-24.
36. MacAdams MR, White RH Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. **Ann Int Med** 1986;104:648-51.
37. Neaves WB, Johnson L, Porter JC, Parker CR, Petty CS. Leydig cell numbers, daily sperm production and gonadotropin levels in aging men. **J Clin Endocrinol Metab** 1984;59:756-63.
38. Harman SM, Tsitouras PD. Reproductive hormones in aging men 1. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. **J Clin Endocrinol Metab** 1980;51:35-40.
39. Vermeulen A, Deslypere JP. Intratesticular unconjugated steroids in elderly men. **J Steroid Biochem** 1986;24:1079-83.
40. Kaufman JM, Giri M, Deslypere JM, Thomas G, Vermeulen A. Influence of age on the responsiveness of the gonadotrophs to luteinizing hormone-releasing hormone in males. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;72:1255-60.
41. Tenover JS, Matsumoto AM, Plymate SR, Bremner WJ. The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion: response to clomiphene therapy. **Clin Endocrinol Metab** 1987;65:1118-26.
42. Urban RJ, Veldhuis JD, Blizzrd RM, Dufau ML. Attenuated release of biologically active luteinizing hormone in healthy aging men. **J Clin Invest** 1988;81:1020-9.
43. Gooren LJG. Growth hormone, growth factors, and androgens in male and female reproductive (patho) physiology. **Intern Growth Monitor** 1997;7:2-44.
44. Gnassi L, Fabbri A. Spera gonadal peptides as mediators of development and functional control of the testis. An integrated system with hormones and local environment. **Endocr Rev** 1997;541-609.
45. Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD, Davis SS, Kaiser FE, Silver AJ, et al. Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71:963-9.
46. Winters SJ, Sherins RJ, Troen P. The gonadotropin-suppressive activity of androgen is increased in elderly men. **Metabolism** 1984;33:1052-9.
47. Vermeulen A, Deslypere JP, Kaufman JM. Influence of antiopioids on luteinizing hormone pulsatility in aging men. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;68:68-72.
48. Kalra SP, Sahu A, Crowley WR, Kalra PS. Neuropeptidergic control of gonadotropin secretion: facilitation by androgens. In: Serio M, ed. **Perspectives in Andrology**. New York: Raven Press. 1989:139-48.
49. Delitalia G, Tomasi PA. Neuroregulation of gonadotropin secretion in males. In: Serio M, ed. **Perspectives in Andrology**. New York:Raven Press. 1989:159-66.
50. Deslypere JP, Vermeulen A. Influence of age on steroid concentration in skin and striated muscle in women and in cardiac muscle and lung tissue in men. **J Clin Endocrinol Metab** 1985;60:648-53.
51. Handelsman DJ. Testicular dysfunction in systemic disease. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1994;23:839-56.
52. Guay AT, Bansal S, Heatley GJ. Effect of raising endogenous testosterone levels in impotent men with secondary hypogonadism: double blind placebo-controlled trial with clomiphene citrate. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:3546-52.
53. Kaiser FE. Impotence in the elderly. In: Morley J, Krenman P, eds. **Endocrinology and Metabolism in The Elderly**. Cambridge:Blackwell. 1992:262-71.
54. Schiavi RC. Androgens and sexual function in men. In: Oddens B, Vermeulen A, ed. **Androgens and Aging Male**. New York:Parthenon Publishing. 1996:111-28.
55. Gooren LJG. Androgen levels and sex functions in testosterone treated hypogonadal men. **Arch Sex Behav** 1987;16:463-73.
56. Lugg J, Raifer J, Gonzales-Cadavit NF. Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide mediated penile erection in the rat. **Endocrinology** 1995;136:1495-501.
57. Feldman JM, Postletwaite RW, Glenn JF. Hot flashes and sweats in men with testicular insufficiency. **Arch Intern Med** 1976;136:606-8.
58. Tenover JS. Effect of androgen supplementation in the aging male In: Oddens B, Vermeulen A, ed. **Androgens and the Aging Male**. New York:Partenon Publishing 1996:191-221.
59. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcome of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:3793-6.
60. Pirke KM, Kockott G. Endocrinology of sexual function. **Clin Endocrinol Metab** 1982;11:625-37.

61. Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical uses of testosterone. In: Nieschlag E, Behre HM, ed. **Testosterone. Action, Deficiency, Substitution**. Berlin:Springer. 1998:293-328.
62. Atkinson LE, Chang Y-L, Snyder PJ. Long-term experience with testosterone replacement through scrotal skin. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. **Testosterone. Action, Deficiency, Substitution**. Berlin:Springer. 1988:365-88.
63. Meickle WA. A permeation-enhanced non-scrotal transdermal system for the treatment of male hypogonadism. In: Nieschlag E, Behre HM, ed. **Testosterone. Action, Deficiency, Substitution**. Berlin:Springer. 1988:389-422.
64. Kumar N, Suvisaari J, TsongY-Y, Aguilhaume C, Bardin WC, Lahteenmaki P, et al. Pharmacokinetics of 7 alpha-methyl-19-nortestosterone in men and cynomolgus monkeys. **J Androl** 1997;18:352-8.
65. Guay AT. Clomiphene citrate for several months reverses functional hypogonadotropic hypogonadism with variable effect on erectile dysfunction (comunicação pessoal).
66. von Eckardstein A. Androgens, cardiovascular risk factors and atherosclerosis In: Nieschlag E, Behre HM, eds. **Testosterone. Action, Deficiency, Substitution**. Berlin:Springer. 1998:229-58.
67. Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, et al. Association between plasma testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: the Telecom Study. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:682-5.
68. Phillips GB, Pinkernell BJ, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary heart disease. **Arterioscler Thromb** 1994;14:701-6.
69. Barret-Connor EL, Khaw KS. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men: a prospective population based study. **Circulation** 1988;78:539-45.
70. Herman SM, Robinson JTC, McCredie J, Adams MR, Boyer MJ, Celemajer DS. Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men. **Arterioscl Thromb Vasc Biol** 1997;2004-9.
71. Frick J, Jungwirth A, Rován E. Androgen and the prostate. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. **Testosterone. Action, Deficiency, Substitution**. Berlin:Springer. 1998:259-91.
72. Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison with age-matched normal controls. **Clin Endocrinol** 1994;40:341-9.
73. Schroder FH. The prostate and androgens: the risk of supplementation. In: Oddens B, Vermeulen A, eds. **Androgens and the Aging Male**. New York:Parthenon Publishing 1996:223-26.

Endereço para correspondência:

Antonio Carlos Bonaccorsi
Avenida Nossa Senhora de Copacabana 647 grupo 1115
22050-000 Rio de Janeiro, RJ