

## A COMPARAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE DIFERENTES FORMAS FARMACÊUTICAS DA TESTOSTERONA EM HOMENS

Weslei Nunes Uchôa<sup>1</sup>  
Alcione Silva de Carvalho<sup>2</sup>

**RESUMO:** A testosterona é um hormônio pertencente à classe dos androgênicos (hormônios sexuais masculinos). Encontrada em maior concentração nos homens, suas funções são, basicamente, associadas ao desenvolvimento de características masculinizantes, como o aumento de massa muscular e a regulação de funções sexuais. A deficiência androgênica, ou hipogonadismo, é uma síndrome clínica caracterizada pelos baixos níveis de testosterona. Essa comorbidade é associada a diversas patologias, como disfunção erétil, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e resistência à insulina. Os sintomas mais comuns do hipogonadismo são perda de massa magra, degeneração óssea, aumento da gordura corporal, diminuição da libido, incapacidade física e fadiga excessiva. A terapia de reposição de testosterona é uma das principais formas de tratamento do hipogonadismo masculino. Ela visa o alívio dos sintomas, a restauração de níveis normais de testosterona, a melhora da qualidade de vida e a redução da mortalidade, que se mostra elevada quando comparada à população geral. Os benefícios observados, como aumento da libido e nível de energia, efeitos benéficos na densidade óssea, força e músculos, bem como efeitos cardioprotetores, estão muito bem documentados na literatura. Entretanto, é importante ressaltar que as diferentes formas farmacêuticas existentes da testosterona estão diretamente ligadas à sua farmacocinética. Assim, a sua compreensão é de grande relevância na terapia de reposição hormonal em homens e é o assunto explorado neste artigo.

3611

**Palavras-chave:** Hipogonadismo. Terapia de Reposição de Testosterona. Farmacocinética. Formas Farmacêuticas.

**ABSTRACT:** Testosterone is a hormone belonging to the class of androgens (male sex hormones). Found in greater concentration in men, its functions are basically associated with the development of masculinizing characteristics, such as increased muscle mass and regulation of sexual functions. Androgen deficiency, or hypogonadism, is a clinical syndrome characterized by low testosterone levels. This comorbidity is associated with several pathologies, such as erectile dysfunction, metabolic syndrome, cardiovascular diseases and insulin resistance. The most common symptoms of hypogonadism are loss of lean body mass, bone degeneration, increased body fat, decreased libido, physical disability and excessive fatigue. Testosterone replacement therapy is one of the main forms of treatment for male hypogonadism. It aims at relieving symptoms, restoring normal testosterone levels, improving quality of life and reducing mortality, which is high when compared to the general population. The observed benefits, such as increased libido and energy level, beneficial effects on bone density, strength and muscles, as well as cardioprotective effects, are very well documented in the literature. However, it is important to emphasize that the different existing pharmaceutical forms of testosterone are directly linked to its pharmacokinetics. Thus, its understanding is of great relevance in hormone replacement therapy in men and is the subject explored in this article.

**Keywords:** Hypogonadism. Testosterone Replacement Therapy. Pharmacokinetics. Pharmaceutical Forms.

<sup>1</sup> Graduanda do curso de farmácia da Universidade Iguazu- UNIG.

<sup>2</sup> Orientadora. Universidade Iguazu- UNIG.

## 1. INTRODUÇÃO

A testosterona é o principal hormônio androgênico no sexo masculino. O papel dos andrógenos no metabolismo masculino é vasto, incluindo o desenvolvimento da genitália externa e características sexuais secundárias em homens pré-pubescentes, manutenção de características sexuais secundárias, iniciação/manutenção da espermatogênese e manutenção da função sexual em homens pós-pubescentes. Além disso, aumenta a produção de glóbulos vermelhos, a densidade óssea, a massa corporal e promove o bem-estar geral (SNYDER, 2022).

“O hipogonadismo é um distúrbio endócrino caracterizado por baixa concentração de testosterona no soro ( $< 300 \text{ ng/dL}$  ou  $< 10,4 \text{ nmol/L}$ ) e os sintomas variam de acordo com a idade do paciente” (CUNHA, 2020).

Descrito pela primeira vez em 1939, sendo caracterizado como o declínio da testosterona plasmática em homens acima de 50 anos, só a partir dos anos sessenta, os avanços das pesquisas em torno do hipogonadismo masculino confirmaram essa descoberta e identificaram uma redução da perfusão sanguínea nos testículos, com redução significativa da síntese de testosterona. Nessa fase, em 15% dos casos surgem sintomas como: perda de interesse sexual; problemas de ereção; falta de concentração; queda de pelos e aumento de peso; irritabilidade e insônia.

Todas as estratégias de reposição hormonal eram voltadas, principalmente, para o tratamento de mulheres na menopausa. Porém, o uso da terapia de reposição hormonal com testosterona para o tratamento e prevenção do hipogonadismo ganhou o interesse de pesquisadores e clínicos. O principal objetivo é normalizar os níveis de testosterona no soro e, consequentemente, aliviar os sintomas associados à deficiência hormonal androgênica, promovendo e mantendo a qualidade de vida do homem.

A testosterona pode ser administrada por via oral, bucal, nasal, intramuscular, transdérmica (gel ou adesivos) ou subcutânea (implantes ou injeções) e a escolha entre as diferentes preparações requer uma compreensão de sua farmacocinética (SNYDER, 2022).

É importante que se tenha informações confiáveis e que se faça uma avaliação em conjunto com o paciente a fim de escolher a modalidade terapêutica que melhor se adapte ao

estilo de vida do paciente, apresente um bom custo-benefício, não provoque efeitos adversos indesejáveis e seja capaz de alcançar os resultados esperados.

## 2. OBJETIVO GERAL

A testosterona é o principal hormônio andrógênio circulante, secretado pelas células de Leydig testiculares e responsável pela diferenciação sexual masculina, potência sexual, crescimento muscular e diversas outras funções. A falta desse hormônio no corpo masculino acarreta em danos de ordem psicológica e física. Uma das alternativas para níveis insuficientes desse hormônio é a terapia de reposição de testosterona.

As diferentes formas farmacêuticas existentes da testosterona estão diretamente ligadas à sua farmacocinética, e sua compreensão é de grande relevância na terapia de reposição hormonal em homens. Sendo assim, esse trabalho tem como objetivo revisar os artigos existentes sobre a farmacocinética das diferentes formas farmacêuticas da testosterona em homens.

### 2.1 Objetivos Específicos

- Definir o que é a testosterona, qual a quantidade necessária para manter as funções orgânicas adequadas e os fatores influenciados pelo hormônio, que incluem, por exemplo, libido, disposição, aptidão para exercícios físicos, saúde mental, etc.;
- Caracterizar o hipogonadismo masculino, apresentando os sintomas e efeitos da diminuição da produção de testosterona e como se dá o diagnóstico;
- Apresentar o tratamento para o hipogonadismo, que têm como principais objetivos o alívio dos sintomas, o restabelecimento de níveis hormonais adequados e melhora na qualidade de vida;
- Explorar a terapia de reposição de testosterona, tratamento principal e mais utilizado, no qual a administração pode ser feita por diversas formas, cabendo ao médico escolher a melhor para cada paciente considerando os benefícios e riscos de cada uma;
- Comparar a farmacocinética das formas farmacêuticas da testosterona utilizadas na terapia de reposição hormonal em homens, conhecendo os diversos fatores que afetam a ação do fármaco no organismo e a forma como estes influenciam a resposta farmacológica no doente.

### 3. METODOLOGIA

O conceito de metodologia, de forma objetiva, se refere à escolha do caminho a seguir, ou seja, uma série de métodos e técnicas que podem ser utilizadas visando atingir o objetivo da pesquisa.

A metodologia da pesquisa abarca uma série de tipos de pesquisa e pode ser classificada quanto aos objetivos e quanto aos procedimentos técnicos.

Segundo Gil (2008), quando se trata de objetivos, uma pesquisa pode ser:

- Exploratória, visando proporcionar maior familiaridade com o problema (explicitá-lo) e podendo envolver levantamento bibliográfico, entrevistas com pessoas experientes no problema pesquisado. Geralmente, assume a forma de pesquisa bibliográfica e estudo de caso.
- Descritiva, visando descrever as características de determinadas populações ou fenômenos. Uma de suas peculiaridades está na utilização de técnicas padronizadas de coleta de dados, tais como o questionário e a observação sistemática, e exemplos disso são as pesquisas referentes à idade, sexo, intenção de voto, etc.
- Explicativa, visando identificar os fatores que determinam ou que contribuem para a ocorrência dos fenômenos. É o tipo que mais aprofunda o conhecimento da realidade, porque explica a razão, o porquê das coisas. Por isso, é o tipo mais complexo e delicado.

Ainda segundo Gil (2008), quanto aos procedimentos técnicos, uma pesquisa pode ser:

- Pesquisa Bibliográfica – levantamento de informações e conhecimentos acerca de um tema a partir de diferentes materiais bibliográficos já publicados, colocando em diálogo diferentes autores e dados.
- Pesquisa Documental – levantamento e análise de materiais que ainda não receberam um tratamento analítico, como documentos oficiais, cartas, filmes, fotografias, etc.
- Pesquisa Experimental – observação a partir de experimentos controlados, com alterações de variáveis e instrumentos de coleta de dados submetidos a testes que assegurem a sua eficácia, além de análise estatística de resultados. Pode ser uma pesquisa de campo ou em laboratório.

- Levantamento – interrogação direta das pessoas cujo comportamento se deseja conhecer. Procede-se à solicitação de informações a um grupo significativo de pessoas acerca do problema estudado para, em seguida, mediante análise quantitativa, obterem-se as conclusões correspondentes aos dados coletados. Quando o levantamento recolhe informações de todos os integrantes do universo pesquisado, tem-se um censo.
- Estudo de Campo – procura o aprofundamento de uma realidade específica. É basicamente realizada por meio da observação direta das atividades do grupo estudado e de entrevistas com informantes para captar as explicações e interpretações do ocorrem naquela realidade.
- Estudo de Caso – estudo profundo de um ou de poucos casos, de forma a investigar um fenômeno dentro do seu próprio contexto.

Nesse contexto, é possível concluir que o presente trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica, desenvolvida com base em livros, artigos, sites, etc., de caráter exploratório, tendo em vista que fará uma comparação farmacocinética entre as diferentes formas farmacêuticas da testosterona em homens.

#### 4. JUSTIFICATIVA

Atualmente, estão disponíveis no mercado diversas modalidades terapêuticas que diferem quanto à rota de administração, aspectos farmacocinéticos e modificações estruturais da testosterona. Embora estas modalidades terapêuticas tenham proporcionado uma diminuição significativa no número de pacientes hipogonadais, ainda assim há aspectos que precisam ser aperfeiçoados.

A terapia farmacológica, em qualquer patologia, deve ser otimizada de modo a maximizar a eficácia dos medicamentos e minimizar os seus efeitos adversos. Para tal, é essencial conhecer os diversos fatores que afetam a ação do fármaco no organismo e a forma como estes influenciam a resposta farmacológica no doente.

#### 5. DISCUSSÃO

##### 5.1 Testosterona: *aspectos bioquímicos e fisiológicos*

A testosterona é o principal hormônio esteroide androgênico produzido pelas células de Leydig dos testículos. Sua produção pode ocorrer também, em menor grau, nos ovários

femininos e na glândula suprarrenal de ambos os sexos (LEICHTNAM et al., 2006; RANG et al., 2016).

A produção deste hormônio pela glândula suprarrenal ocorre devido ao estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, tendo como mediadores químicos o hormônio liberador de corticotrofina e adrenocorticotrófico, produzidos pelo hipotálamo e hipófise, respectivamente (RANG et al., 2016).

Por sua vez, a produção de testosterona via células de Leydig ocorre através da liberação do hormônio luteinizante (LH) que, no sexo masculino, é também denominado hormônio estimulante de célula intersticial (ICSH). O LH ou ICSH é produzido pela adenohipófise através do estímulo gerado pelo hormônio liberador de gonadotrofina, produzido no hipotálamo (HADGRAFT & LANE, 2015).

Assim como outros hormônios esteroides, a testosterona é sintetizada a partir do colesterol que, nas células de Leydig, pode sofrer síntese de novo ou captação via receptores para lipoproteínas de baixa ou alta densidade. Na sequência, o colesterol é convertido em pregnenolona via CYP11A, e a pregnenolona recém-sintetizada sofre ação das enzimas 3 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase (3 $\beta$ -HSD) e CYP17, que a convertem em progesterona, 17 $\beta$ -hidroxiprogesterona e androstenediona. Por fim, nas células de Leydig, especificamente, há uma isoforma da enzima 17 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase (17 $\beta$ -HSD tipo 3), que é responsável pela conversão da androstenediona em testosterona (WHITE & PORTERFIELD, 2012).

3616

Com uma síntese normal, o corpo de um homem é capaz de produzir cerca de 3 a 10mg/dia, quantidade necessária para manter as funções orgânicas adequadas, que incluem libido, disposição, aptidão para exercícios físicos, saúde mental, etc. (MENEZES, FLETCHER & SOARES, 2022).

Após a síntese pelas células de Leydig, a testosterona pode se ligar à proteína de ligação a andrógeno (ABP, do inglês *androgen binding protein*) nos túbulos seminíferos ou alcançar a circulação periférica mediante interação com a globulina de ligação de hormônio sexual (SHBG, do inglês *sex hormone binding globulin*) (RANG et al., 2016).

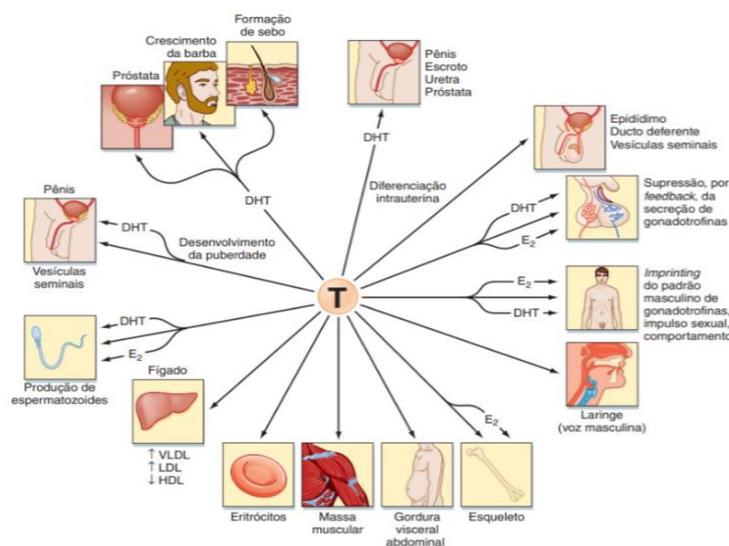
Os níveis de testosterona nos túbulos seminíferos são aproximadamente 100 vezes maiores do que os níveis circulantes. A elevada concentração neste ambiente permite que o processo de espermatogênese ocorra de maneira adequada (KOEPPEN & STANTON, 2008).

Em tecidos periféricos, tais como a pele e o tecido adiposo, a testosterona pode sofrer ação das enzimas 5- $\alpha$ -redutase e aromatase, que a convertem em seus metabólitos ativos, 5 $\alpha$ -di-hidrotestosterona (DHT) e 17 $\beta$ -estradiol (E<sub>2</sub>), respectivamente (RANG et al., 2016).

A testosterona circulante, embora em baixas concentrações, desempenha um importante papel fisiológico, podendo atuar tanto por ação direta, através da ligação em receptores de andrógenos presentes no núcleo e citoplasma de células-alvo, quanto por ação indireta, através da produção de seus metabólitos ativos. Como exemplo, pode-se citar seu impacto na regulação da função das células de Sertoli e no desenvolvimento das características sexuais secundárias associadas à masculinidade; também regula o metabolismo de lipoproteínas, promove a deposição de tecido adiposo abdominal, aumenta a produção de eritrócitos, crescimento e rigidez dos ossos, e, além disto, atua como anabolizante proteico nos músculos (KOEPPEN & STANTON, 2008; KOPERA, 2015).

Ao alcançar a circulação sistêmica e tecidos periféricos, a testosterona pode ser convertida em seus metabólitos ativos E<sub>2</sub> e DHT. O último possui maior afinidade pelos receptores androgênicos e, conseqüentemente, maior potência farmacológica, e é fundamental para a masculinização da genitália externa *in utero* e para muitas das mudanças associadas à puberdade, incluindo crescimento e atividade da próstata, crescimento do pênis, escurecimento e pregueamento do escroto, crescimento de pelos pubianos e axilares, crescimento de pelos faciais e corporais e aumento da massa muscular (HADGRAFT & LANE, 2015; HEINDEL & TREINEN, 1989; KOEPPEN & STANTON, 2008).

**Figura 1** – Principais efeitos da testosterona



Fonte: Koeppen & Staton (2008)

## 5.2-Hipogonadismo: *sintomas e diagnóstico*

O hipogonadismo masculino é uma síndrome clínica causada pela diminuição da produção de hormônios androgênicos. Essa queda nos níveis de testosterona afeta negativamente as funções de diversos órgãos, tendo em vista a sua importância no desenvolvimento e manutenção de funções reprodutivas e sexuais, metabolismo de lipoproteínas, produção de células sanguíneas e metabolismo ósseo (KOEPPEN & STANTON, 2008; DOHLE et al., 2012).

Alguns sintomas tendem a variar de acordo com a idade do paciente, mas vale observar também que, com o passar da idade, os níveis de testosterona tendem a diminuir de forma fisiológica. O declínio nas concentrações tende a começar aos 40 anos, uma taxa de 0,4% a 2 % ao ano. E homens com mais de 65 anos apresentam queda ainda mais acentuada, relacionada ao declínio da testosterona livre (YEO et al., 2021).

Antes da puberdade, os sintomas relacionados ao hipogonadismo podem ser: puberdade tardia, ginecomastia, fadiga, aumento da gordura corporal, diminuição de pelos corporais, comprimento do pênis menor que 5 cm, voz aguda, testículos pequenos e diminuição ou ausência de enrugamento e hiperpigmentação escrotal. Por outro lado, após a puberdade, os sintomas podem se apresentar na forma de disfunção sexual, baixa libido, fadiga, depressão do humor e afetiva, oligospermia ou azoospermia, perda de pelos corporais, ginecomastia, anemia, diminuição da massa magra, força muscular, volume testicular e densidade mineral óssea (EDELSTEIN et al., 2007; HADGRAFT & LANE, 2015; WILLIAMSON, 2019).

Segundo Jayasena et al. (2022), também existe a relação entre os baixos níveis de testosterona e o desenvolvimento ou piora de doença arterial coronariana (DAC), porque déficits de testosterona endógena podem influenciar aumentando a resposta inflamatória e afetando negativamente mediadores de resposta inflamatória como a interleucina-6, o fator de necrose tumoral alfa e proteína C-reativa. Além disso, baixos níveis de testosterona podem estar relacionados com obesidade, diabetes mellitus, síndrome metabólica, dislipidemia e hipertensão arterial, que são fatores de risco para a DAC.

E sintomas menos específicos do hipogonadismo incluem: anemia, fadiga, irritabilidade, diminuição da energia, motivação, iniciativa e autoconfiança, humor deprimido, falta de concentração e memória, distúrbios do sono, diminuição de massa e força musculares, aumento da gordura corporal e obesidade abdominal (SOBREIRO, 2022).

O diagnóstico de hipogonadismo pode ocorrer em diversas fases da vida. Nesse sentido, e devido ao início insidioso e inespecífico da doença, torna-se difícil para o médico saber quando pesquisar.

A investigação envolve uma avaliação completa dos sintomas, associada à dosagem sérica de testosterona durante a manhã (entre 7 e 11 horas da manhã), quando os níveis são mais altos e, portanto, torna-se mais fácil a distinção de níveis subnormais. A dosagem sérica deve ser investigada em pelo menos duas ocasiões (BASARIA, 2014; WILLIAMSON, 2019).

E embora os valores de referência possam variar dependendo do laboratório de análise, a Sociedade de Endocrinologia considera a concentração sérica de 300 nanogramas por decilitro (ng/dL) ou 10,4 nanomoles por litro (nmol/L) como o limite inferior para a normalidade (BHASIN et al., 2010).

Vale ressaltar que baixos níveis hormonais em homens assintomáticos não estabelecem o diagnóstico (SOBREIRO, 2022).

É importante salientar a interpretação do médico para estabelecer o diagnóstico e começar o tratamento. Sendo assim, a associação entre níveis hormonais e sintomatologia é fundamental para uma conduta adequada.

Pacientes sintomáticos e com níveis de testosterona abaixo de 300 ng/dL são candidatos à terapia de reposição hormonal.

### 5.3- Terapia de reposição de testosterona

Por muito tempo, as terapias de reposição hormonal foram atreladas ao tratamento da menopausa em mulheres (MARTITS & COSTA, 2004). No entanto, com o aumento da porcentagem de homens mais velhos e a consequente necessidade de tratar os sintomas associados ao hipogonadismo de início tardio, métodos diagnósticos e tecnologias para a obtenção de fármacos asseguraram a possibilidade de um tratamento seguro e eficaz (BONACCORSI, 2001; FILHO et al., 2014).

A terapia de reposição hormonal a base de testosterona associada às mudanças no estilo de vida, como dieta balanceada, exercício físico e qualidade de sono, pode restabelecer os níveis fisiológicos de testosterona e melhorar sintomas relacionados ao hipogonadismo (BUVAT et al., 2010).

Entre os benefícios podemos citar: aumento da densidade mineral óssea e dos marcadores de formação óssea, e redução das concentrações séricas dos marcadores de

reabsorção óssea (FILHO et al., 2014); retenção de nitrogênio e com perda de gordura corporal e aumento da massa magra, que se traduz em aumento da força muscular (WILSON, 1988; STEIDLE et al., 2003; WANG et al., 2000; SNYDER et al., 2000); afeta a libido, pensamentos sexuais e atenção à estímulos eróticos, aumentando a frequência e a duração das ereções penianas noturnas e melhorando a função erétil (BASARIA, 2014; CUNNINGHAM et al., 2017; JAIN et al., 2000); e melhora na memória verbal e na memória espacial (FILHO et al., 2014).

A administração de testosterona pode ser feita por diversas formas, cabendo ao médico escolher a melhor para cada paciente. As principais vias possíveis são oral, intramuscular, transdérmica e subcutânea, cada uma com suas particularidades como velocidade de absorção e biodisponibilidade (THIRUMALAI, 2017).

## 6. FORMULAÇÕES ORAIS

Introduzida no mercado em 1977, só se tornou possível devido a modificações moleculares que evitaram ou retardaram o metabolismo de primeira passagem hepático, porque a testosterona natural apresenta alta absorção intestinal, porém, sofre extenso metabolismo hepático, o que acaba inativando-a (CUNHA, 2020).

Diferentes derivados de testosterona foram sintetizados com o objetivo de permitir a sua administração oral. Dentre eles, destacam-se os andrógenos alquilados como a 17- $\alpha$ -metiltestosterona e fluoximesterona. Devido à metabolização mais lenta pelo fígado, estes derivados proporcionam um efeito androgênico adequado. Por outro lado, apresentam uma resposta clínica variável e elevada hepatotoxicidade (LORIMIER et al., 1965; MORALES et al., 1994; CORONA et al., 2018).

O único derivado de testosterona ativo por via oral recomendado é o undecanoato de testosterona, também disponível na forma de injeções intramusculares. Para a via oral, pode ser encontrado na forma de cápsulas gelatinosas contendo 25 mg do éster dissolvido em uma base de óleo de rícino (EDELSTEIN et al., 2007). A posologia recomendada é de uma cápsula de 40 mg, 4 vezes ao dia. E, para aumentar a absorção, recomenda-se que a administração seja realizada próxima a refeições ricas em gordura (PFEIL & DOBS, 2008).

Após a administração oral, o undecanoato de testosterona é absorvido no intestino pelos vasos linfáticos, atingindo a circulação periférica através da veia subclávia (HORST et al., 1976; AYDOGDU & SWERDLOFF, 2016). E após absorção, é hidrolisado, liberando

a testosterona e produzindo picos de curta duração. Estes picos podem ser dosados na corrente sanguínea de duas à seis horas após a administração (EDELSTEIN et al., 2007).

Os efeitos adversos mais relatados são distúrbios gastrointestinais e náuseas (WYNIA & KAMINETSKY, 2015).

A farmacocinética do undecanoato de testosterona demonstra alta variabilidade intra e interindividual nas concentrações séricas (BEHRE & NIESCHLAG, 1998). Devido à alta frequência de administração e flutuações nos níveis séricos de testosterona ao longo do dia, é recomendado apenas para pacientes que apresentam pequenas variações nos níveis séricos (EDELSTEIN et al., 2007).

Além dos derivados de testosterona, está disponível no mercado um derivado de DHT, conhecido como mesterolona, que possui em sua estrutura um grupo metil na posição 1, permitindo que seja administrado por via oral. Em ensaios clínicos, mostrou ser seguro, porém, carece de potência androgênica e, portanto, é raramente utilizado (BEHRE & NIESCHLAG, 1998).

## 7. INJEÇÕES INTRAMUSCULARES

3621

A testosterona injetável tornou-se disponível na década de 1950, com o desenvolvimento dos derivados de ésteres. Atualmente, as injeções intramusculares de ésteres de testosterona na forma de suspensões oleosas representam a modalidade terapêutica mais empregada para o tratamento do hipogonadismo (SHOSKES et al., 2016). O baixo custo e frequência de administração representam as principais vantagens destes sistemas (NIESCHLAG et al., 2004).

A esterificação da testosterona na posição 17- $\beta$ -hidroxi e a emulsificação em um veículo oleoso aumentam a lipofilicidade da molécula e resultam em um maior tempo de meia-vida, o que permite seu uso como injeções de depósito de longa duração (PFEIL & DOBS, 2008).

Após a administração, os ésteres de testosterona são liberados do local de aplicação e armazenados em depósitos de gordura, onde sofrem hidrólise, liberando a testosterona. A taxa de liberação é inversamente proporcional ao comprimento da cadeia lateral do éster e lipofilicidade da molécula (LEICHTNAM et al., 2006). Portanto, o efeito de depósito aumenta conforme o comprimento da cadeia lateral do éster. Essa variação no comprimento

da cadeia lateral do éster faz com que haja uma diversidade de produtos, com diferentes tempos de meia-vida e duração de ação (NIESCHLAG et al., 2004).

Dentre os derivados ésteres mais comumente utilizados, destaca-se o enantato de testosterona, comercializado em doses de 250 mg. De acordo com a bula do medicamento, cada ampola de 1 mL possui 250 mg de testosterona, incluindo óleo de rícino e benzoato de benzila como excipientes. O benzoato de benzila é comumente utilizado como agente solubilizante não aquoso em formulações administradas intramuscularmente (ROWE et al., 2009). Estudos farmacocinéticos utilizando aplicações múltiplas de 250 mg de testosterona revelaram que um intervalo de 2 a 3 semanas entre as aplicações é ideal (LEICHTNAM et al., 2006).

O cipionato de testosterona, disponível na dose de 200 mg, apresenta farmacocinética similar ao enantato de testosterona. Por conta disto, a posologia recomendada é de 200 mg a cada 2 semanas (LEICHTNAM et al., 2006). De acordo com a bula do medicamento, benzoato de benzila é utilizado como agente solubilizante não aquoso, álcool benzílico como conservante e óleo de semente de algodão como veículo (ROWE et al., 2009).

Outro éster de testosterona disponível no mercado é o propionato de testosterona, comercializado na dose de 50 mg. Este derivado possui um tempo de meia-vida mais curta (19 horas), o que aumenta a frequência de administração. A análise farmacocinética de doses múltiplas de 50 mg revela que os intervalos ideais de administração são de 2 a 3 dias. E como há maior flutuação nos níveis de testosterona devido às administrações frequentes, não é recomendado para o tratamento do hipogonadismo em um longo prazo (BEHRE & NIESCHLAG, 1998).

Outra opção disponível no mercado é o undecanoato de testosterona, disponível na dose de 750 mg (Europa, México, América do Sul, África do Sul, Arábia Saudita e Austrália) e 1000 mg (Estados Unidos) (AYDOGDU & SWERDLOFF, 2016). O fármaco apresenta meia-vida prolongada em comparação aos demais ésteres, isto porque sua cadeia lateral apresenta 11 átomos de carbono, enquanto os demais ésteres possuem em média 7-8 carbonos. Esse aumento da lipofilicidade e meia-vida permitem que os medicamentos contendo este derivado sejam administrados em intervalos muito maiores – a cada três meses (ECKARDSTEIN & NIESCHLAG, 2002).

O undecanoato de testosterona possui benzoato de benzila e óleo de rícino em sua formulação, excipientes que, após administração intramuscular, podem alcançar à artéria

pulmonar e causar microembolia gordurosa nos pulmões. Casos de anafilaxia também já foram relatados. Por conta disto, para a dose comercializada (750 mg), a *Food and Drug Administration* (FDA) incluiu um aviso de restrição na embalagem do medicamento (AYDOGDU & SWERDLOFF, 2016). Além disso, após a aplicação da dose, o paciente deve ser monitorado durante 30 minutos. Como resultado, encontra-se disponível apenas através de um programa de uso restrito (Programa Aved® REMS, do inglês *Risk Evaluation and Mitigation Strategies*).

Embora a farmacocinética e frequência de administração varie entre estes derivados, em geral, a injeção intramuscular resulta em níveis suprafisiológicos 24 horas após a administração e níveis subfisiológicos no final do intervalo de doses. Variações nos níveis séricos de testosterona levam a efeitos colaterais como mudanças de humor, variabilidade na libido, função sexual e níveis de energia (PFEIL & DOBS, 2008). Além disso, as injeções intramusculares são profundas e invasivas, tornando difícil a aceitação por parte de alguns usuários, uma vez que podem resultar em dor, sangramentos e hematomas (LEICHTNAM et al., 2006).

## 8. GÉIS

Os sistemas transdérmicos de testosterona surgiram como alternativa às injeções dolorosas e terapia oral com posologia inconveniente. Devido à natureza lipofílica do hormônio, a molécula atravessa as diferentes camadas da pele, possibilitando a sua incorporação a preparações transdérmicas com a vantagem de evitar o metabolismo de primeira passagem. A primeira modalidade transdérmica foram os adesivos escrotais, inseridos no mercado no início dos anos 90 (WYNIA & KAMINETSKY, 2015).

Atualmente, estão disponíveis loções e sprays também. Porém, desde que foram desenvolvidos, em 2000, os géis de testosterona logo se tornaram populares entre os pacientes que realizavam terapia de reposição hormonal. Em geral, são constituídos por uma base hidroalcoólica, 1 a 2% de testosterona, promotores de absorção e Carbopol (agente gelificante). O etanol encontra-se presente na formulação em concentrações próximas a 67% (EDELSTEIN et al., 2007) e atua tanto como agente solubilizante quanto promotor de absorção (RONDE, 2009). A principal diferença entre as formulações em gel diz respeito ao tipo de promotor de absorção utilizado. Isto faz com que cada formulação tenha um perfil

farmacocinético diferente e, portanto, impede que haja alternância entre os géis durante o tratamento (ČEPONIS et al., 2017).

Os géis de testosterona estão disponíveis em sachês de dose única pré-embalados ou sistemas multidoses (ČEPONIS et al., 2017). As embalagens de dose única geralmente possuem 5 ou 10 g de gel contendo, respectivamente, 50 ou 100 mg de testosterona (BASARIA, 2014). Devem ser aplicados no período matutino, diretamente nos braços, ombros e abdômen (preferencialmente, sempre no mesmo local). Após a aplicação, tendem a secar em 10-15 minutos. Alguns géis apresentam emolientes em sua composição, que acabam por retardar o processo de secagem do gel na pele, mas otimizam a absorção da testosterona (PFEIL & DOBS, 2008).

A concentração máxima alcançada após aplicação depende do tipo de formulação, mas, geralmente, ocorre entre 2 a 5 horas após a aplicação e é mantida por 24 horas. O estrato córneo tem um comportamento do tipo reservatório, já que a testosterona tem alta afinidade por esta camada, levando a um lento particionamento para a corrente sanguínea. Quando aplicado no período da manhã, o gel mimetiza as concentrações séricas fisiológicas (ČEPONIS et al., 2017).

3624

Diferentes tipos de géis já foram aprovados pela FDA para serem usados clinicamente na reposição hormonal, tornando-os a forma farmacêutica com maior número de exemplares no mercado.

## 9. IMPLANTES SUBDÉRMICOS

Os implantes subdérmicos de testosterona foram a primeira modalidade empregada para uso clínico e datam de 1937. Os implantes tradicionais são pastilhas estéreis contendo fármaco de alta pureza e, geralmente, sem excipientes. Além disto, a pastilha é caracterizada por baixíssima porosidade e alto grau de dureza. Como a água não penetra na matriz, a liberação do medicamento ocorre principalmente por mecanismos de dissolução de superfície (LEICHTNAM et al., 2006).

A inserção dos implantes é realizada através de microcirurgias utilizando um pequeno trocarte e, eventualmente, suturas para fixar o implante abaixo da pele (WYNIA & KAMINETSKY, 2015). Tipicamente, os implantes são inseridos sob a pele da parede abdominal inferior, porém, outros locais, tais como coxa, deltoide e glúteo, também podem ser utilizados (SWARBRICK, 2007). A dose recomendada varia de 150 a 450 mg (SHOSKES

et al., 2016) e, dependendo do implante, a liberação hormonal pode durar de 4 a 6 meses, tornando esse método menos incômodo por não precisar de aplicações recorrentes.

Ainda não há no Brasil implantes fabricados pela indústria farmacêutica, mas já são manipulados por farmácias magistrais em território nacional há alguns anos. Representam uma boa opção para reposição tendo em vista que o tratamento pode ser personalizado. Os implantes podem ser produzidos em diferentes concentrações e mais de um implante pode ser colocado em cada paciente.

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, observou a relevância de pacientes com hipogonadismo necessitarem de tratamento específico para combater os diversos sintomas prejudiciais relatados. Porém, se faz necessário uma investigação diagnóstica criteriosa, não somente com a dosagem de níveis hormonais, mas também o estudo da sintomatologia de cada paciente.

Níveis baixos de testosterona total sem quadro sintomatológico característico podem não ser o suficiente para começar com uma terapia de reposição hormonal, tendo em vista os possíveis efeitos colaterais. Da mesma forma, pacientes com níveis de testosterona na faixa limítrofe e com quadro sintomatológico evidente podem se beneficiar da terapia de reposição de hormonal.

Nesse sentido, cabe ao médico fazer uma análise dos possíveis riscos frente aos benefícios que o paciente terá com níveis hormonais adequados. Uma vez que opte por fazer a terapia, a via de administração medicamentosa também deve ser uma escolha assertiva, com o objetivo de facilitar a aderência e o contínuo tratamento.

Segundo Dimitropoulos et al. (2019), o alvo da terapia de reposição hormonal é manter níveis hormonais de testosterona entre 400 a 700 ng/dL, o suficiente para resolver a sintomatologia do paciente e manter todas as funções hormonais adequadas. Para alcançar esses níveis, também cabe ao médico definir uma dose adequada de acordo com a forma a ser utilizada.

Nesse contexto, o farmacêutico tem uma grande importância no esclarecimento de dúvidas através da orientação e acompanhamento dessas pacientes. Além da promoção do cuidado, de forma a melhorar a terapia de reposição hormonal, fornecendo toda a informação e apoio que o paciente necessita, a fim de melhorar sua qualidade de vida.

É imprescindível ressaltar a necessidade de acompanhamento durante todo o período do tratamento, visando minimizar, ou até mesmo prevenir, possíveis efeitos adversos, sempre com o intuito de garantir o bem estar do paciente em aspectos psicológicos e fisiológicos.

## REFERÊNCIAS

AYDOGDU, A.; SWERDLOFF, R. Emerging medication for the treatment of male hypogonadism. **Expert Opinion On Emerging Drugs**, v. 21, n. 3, p. 255-266, 2016.

BASARIA, S. Male hypogonadism. **The Lancet**, v. 383, p. 1250-1263, 2014.

BHASIN, S.; CUNNINGHAM, G.; HAYES, F.; MATSUMOTO, A.; SNYDER, P.; SWERDLOFF, S.; MONTORI, V. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, p. 2536-2559, 2010.

BONACCORSI, A. Andropausa: insuficiência androgênica parcial do homem idoso: uma revisão. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 2, p. 123-133, 2001.

BUVAT, J.; MAGGI, M.; GOOREN L.; GUAY, A.; KAUFMAN, J.; MORGENTALER, A.; SCHULMAN, C.; TAN, H.; TORRES, L.; YASSIN, A.; ZITZMANN, M. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 7, p. 1627-1656, 2010.

ČEPONIS, J.; YADAV, P.; SWERDLOFF, R.; WANG, C. Testosterone therapy: Transdermal androgens. **Testosterone**, p. 225-235, 2017.

CORONA, G.; RASTRELLI, G.; REISMAN, Y.; SFORZA, A.; MAGGI, M. The safety of available treatments of male hypogonadism in organic and functional hypogonadism. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 17, n. 3, p. 277-292, 2018.

CUNHA, I. **Uma revisão dos principais sistemas transdérmicos de testosterona utilizados em terapias de reposição hormonal**. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2020.

CUNNINGHAM, G.; BELKOF, L.; BROCK, G.; EFROS, M.; GITTELMAN, M.; CARRARA, D.; NEJIBER, A.; ANDO, M.; MITCHEL, J. Efficacy and safety of a new topical testosterone replacement gel therapy for the treatment of male hypogonadism. **Endocrine Practice**, v. 23, n. 5, p. 557-565, 2017.

DOHLE, G.; ARVER, S.; BETTOCCHI, C.; KLIESCH, S.; PUNAB, M.; RONDE, W. EAU guidelines on male hypogonadism. **European Association of Urology**, 2012.

ECKARDSTEIN, S.; NIESCHLAG, E. Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase ii study. **Journal of Andrology**, v. 23, n. 3, p. 419-425, 2002.

EDELSTEIN, D.; SIVANANDY, M.; SHAHANI, S.; BASARIA, S. The latest options and future agents for treating male hypogonadism. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 17, p. 2991-3008, 2007.

FILHO, J.; RODRIGUES, H.; SILVA D. Benefícios e riscos da reposição hormonal no distúrbio androgênico do envelhecimento masculino: uma revisão da literatura. **Revista Saúde.Com**, v. 10, n.3, p. 299-306, 2014.

GIL, A. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4<sup>a</sup>. ed. São Paulo: Atlas, 2008.

HADGRAFT, J.; LANE, M. Transdermal delivery of testosterone. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, v. 92, p. 42-48, 2015.

HEINDEL, J.; TREIN, K. Physiology of the male reproductive system: endocrine, paracrine and autocrine regulation. **Toxicologic Pathology**, v. 17, n. 2, 1989.

HORST, H.; HÖLTJE, M.; COERT, A.; GEELLEN, J.; VOIGT, K. Lymphatic absorption and metabolism of orally administered testosterone undecanoate in man. **Klinische Wochenschrift**, v. 54, p. 875-879, 1976.

JAIN, P.; RADEMAKER, A.; MCVARY, K. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis. **The Journal of Urology**, v. 164, n. 2, p. 371-375, 2000.

JAYASENA, C.; HO, C.; BHASIN, S. The Effects of Testosterone Treatment on Cardiovascular Health. **Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America**, [S.L.], v. 51, n. 1, p. 109-122, mar. 2022.

KOEPPEN, B.; STANTON, B. **Berne & Levy: fisiologia**. 6<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 657-775.

KOPERA, D. Impact of testosterone on hair and skin. **Endocrinology & Metabolic Syndrome**, v. 4, n. 3, 2015.

LEICHTNAM, M.; ROLLAND, H.; WÜTHRICH, P.; GUY, R. Testosterone hormone replacement therapy: state-of-the-art and emerging technologies. **Pharmaceutical Research**, v. 23, p. 1117-1132, 2006.

LORIMIER, A.; GORDAN, G.; LOWE, M.; CARBONE, J. Methyltestosterone, related steroids, and liver function. **Archives of Internal Medicine**, v. 116, p. 289-294, 1965.

MARTITS, A.; COSTA, E. Hipogonadismo masculino tardio ou andropausa. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 4, p. 340-362, 2004.

MENEZES L.; FLETCHER, L; SOARES, L. Benefícios e riscos da terapia de reposição de testosterona em homens: uma revisão sistemática de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 5, n. 6, p.22226-22241, nov./dec. 2022.

MORALES, A.; JOHNSTON, B.; HEATON, J.; CLARK, A. Oral androgens in the treatment of hypogonadal impotent men. **The Journal of Urology**, v. 152, p. 1115-1118, 1994.

NIESCHLAG, E.; BEHRE, H. **Testosterone: action, deficiency and substitution**. 2<sup>a</sup>. ed. Heidelberg: Springer, 1998. p. 329-346.

NIESCHLAG, E.; BEHRE, H.; BOUCHARD P.; CORRALES J.; JONES T.; STALLA G.; WEBB S.; WU F. Testosterone replacement therapy: Current trends and future directions. **Human Reproduction Update**, v. 10, p. 409-419, 2004.

PFEIL, E.; DOBS A. Current and future testosterone delivery systems for treatment of the hypogonadal male. **Expert Opinion Drug Delivery**, v. 5, p. 471-481, 2008.

RANG, H.; RITTER, J.; FLOWER, R.; HENDERSON, G. **Rang & Dale: farmacologia**. 8<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RONDE, W. Hyperandrogenism after transfer of topical testosterone gel: case report and review of published and unpublished studies. **Human Reproduction**, v. 24, p. 425-428, 2009.

ROWE, R.; SHESKEY, P.; QUINN, M. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6<sup>a</sup>. ed. London, UK: Pharmaceutical Press e Washington, DC: American Pharmacists Association, 2009.

3628

SHOSKES, J.; WILSON, M.; SPINNER, M. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. **Translational Andrology and Urology**, v. 5, n. 6, 2016.

SNYDER, P. (2022) **Testosterone treatment of male hypogonadism**. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/testosterone-treatment-of-male-hypogonadism>>. Acesso em: 12 de março de 2023.

SNYDER, P.; PEACHEY, H.; BERLIN, J.; HANNOUSH, P.; HADDAD, G.; DLEWATI, A.; SANTANNA, J.; LOH, L.; LENROW, D.; HOLMES, J.; KAPOOR, S.; ATKINSON, L.; STROM, B. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 85, n. 5, p. 2670-2677, 2000.

STEIDLE, C.; SCHWARTZ, S.; JACOBY, K.; SEBREE, T.; SMITH, T.; BACHAND, R. AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 88 n. 6, p. 2673-2681, 2003.

SWARBRICK, J. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. 3<sup>a</sup>. ed. Pinehurst, North Carolina e USA: Informa Healthcare, 2007. p. 4372.

SOBREIRO, B. Diagnóstico e tratamento da deficiência de testosterona: uma revisão. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 5, n. 3, p.8099-8115, may./jun., 2022.

THIRUMALAI, A.; BERKSETH, K.; AMORY, J. Treatment of Hypogonadism: current and future therapies. **FroooResearch**, [S.L.], v. 6, p. 68, 23 jan. 2017.

WANG, C.; SWERDLOFF R.; IRANMANESH A.; DOBS A.; SNYDER P.; CUNNINGHAM, G.; MATSUMOTO, A.; WEBER, T.; BERMAN, N. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 85, n. 8, p. 2839-2853, 2000.

WHITE, B.; PORTERFIELD, S. **Endocrine and Reproductive Physiology**. 4<sup>a</sup>. ed. Philadelphia/USA: Elsevier/Mosby, 2012. p. 297.

WILLIAMSON, L. Testosterone 2% gel (Testavan®, Testarzon®) in adult male hypogonadism: a profile of its use. **Drugs & Therapy Perspectives**, v. 35, n. 5, p. 209-218, 2019.

WILSON, J. Androgen abuse by athletes. **Endocrine Reviews**, v. 9, n. 2, 1988.

WYNIA, B.; KAMINETSKY, J. Current and emerging testosterone therapies for male hypogonadism. **Research and Reports in Endocrine Disorders**, v. 5, p 59-69, 2015.

YEO, S.; HOLL, K.; PEÑAHERRERA, N.; 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. **Clinicoeconomics And Outcomes Research**, [S.L.], v. 13, p. 31-38, jan. 2021.