

O USO DE TESTOSTERONA NA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E O RISCO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

THE USE OF TESTOSTERONE IN HORMONAL REPLACEMENT THERAPY AND THE RISK OF THROMBOEMBOLIC EVENTS

LAYS TEIXEIRA DE PAULA¹, EVELYN DE KENYA LINS PRATES¹, CRISTIANE LEAL DA CONCEIÇÃO¹, JANAÍNA LAILA RODRIGUES CASTILHO², MONIQUE GARCIA², LEONE ALVES GARCIA², JOÃO NIVALDO SAMPAIO NOVAES JÚNIOR², EDUARDO EXPEDITO VALERIANO BATISTA², KARINNE NANCY SENA ROCHA³, JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE SOUZA^{4*}

1. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário UNIFAMINAS-Muriaé; 2. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Pontfícia Universidade Católica de Minas Gerais; 3. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH; 4. Médico, Doutor em Reprodução Humana, Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher e Professor Titular de Ginecologia na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

* Faculdade de Minas (Faminas-BH) - Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744007. jkalil@gmail.com

Recebido em 26/05/2020. Aceito para publicação 29/06/2020

RESUMO

A terapia de reposição hormonal com testosterona necessita de análise, pois a escassez de pesquisas de alta qualidade sobre esse assunto impede conclusões definitivas sobre a relação de trombose venosa profunda em casos de reposição hormonal com testosterona em homens. Estados hipercoaguláveis e fatores de risco, como a gravidez, foram associados à trombose venosa, mas o uso de esteroides anabolizantes androgênicos não se obteve resultados conclusivos. A testosterona é parcialmente convertida em 17 β -estradiol e dihidrotestosterona no tecido adiposo e especula-se que o aumento dos níveis de 17 β -estradiol possa levar a trombose, doses crescentes de testosterona estão associadas a níveis mais altos de 17 β -estradiol, e homens mais velhos apresentam uma maior taxa de aromatização, em grande parte devido a uma porcentagem maior de tecido adiposo nesse grupo de indivíduos o que poderia indicar uma predisposição à eventos tromboembólicos em homens. No tromboembolismo venoso, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e outras doenças trombóticas, os eventos parecem ser de 5 a 20 vezes mais comuns em homens com Síndrome de Klinefelter do que em homens normais em idades comparáveis. Tanto o hipogonadismo masculino quanto o tratamento com testosterona em homens estão relacionados a um risco aumentado de eventos trombóticos, e homens com a síndrome de Klinefelter apresentam risco seis vezes maior de tromboembolismos venosos, aumento do risco de trombose arterial e aumento da taxa de mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Trombose venosa, testosterona, homem, terapia de reposição hormonal.

ABSTRACT

Hormone replacement therapy with testosterone needs analysis, as the scarcity of high-quality research on this subject precludes definitive conclusions about the relationship of deep venous thrombosis in cases of hormone

replacement with testosterone in men. Hypercoagulable states and risk factors, such as pregnancy, have been associated with venous thrombosis, but the use of anabolic androgenic steroids has not yielded conclusive results. Testosterone is partially converted to 17 β -estradiol and dihydrotestosterone in adipose tissue. It is speculated that increased levels of 17 β -estradiol may lead to thrombosis, increasing doses of testosterone are associated with higher levels of 17 β -estradiol, and older men have a higher aromatization rate, largely due to a higher percentage of adipose tissue in this group of individuals, which could indicate a predisposition to thromboembolic events in men. In venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism and other thrombotic diseases, events appear to be 5 to 20 times more common in men with Klinefelter Syndrome than in normal men of comparable ages. Both male hypogonadism and testosterone treatment in men they are related to an increased risk of thrombotic events, and men with Klinefelter syndrome are six times more likely to have venous thromboembolisms, an increased risk of arterial thrombosis and an increased mortality rate.

KEYWORDS: Venous thrombosis; testosterone; men; hormone replacement therapy.

1. INTRODUÇÃO

A terapia de reposição hormonal com testosterona se estendeu nas últimas décadas, e há preocupações sobre a prescrição inadequada e efeitos adversos, incluindo tromboembolismo venoso (TEV)¹. Certos estados hipercoaguláveis e fatores de risco, como a gravidez, foram associados a trombose do seio venoso cerebral (CVST), mas o uso de esteroides anabolizantes androgênicos (AAS) é relativamente raro, a trombose do seio venoso cerebral é uma causa incomum de patologia cerebrovascular em relação a acidentes vasculares arteriais². A incidência anual varia de 0,22 a 1,57 por 100.000. Os pacientes podem

apresentar graus variados de sintomatologia neurológica inespecífica, dificultando o diagnóstico e exigindo um alto índice de suspeita, podem se manifestar como resultado de isquemia, infarto ou hemorragia com lesão cerebral focal, a trombose venosa reduz a drenagem da microvasculatura cerebral, levando a um aumento da pressão intracraniana e a um declínio adicional da hemodinâmica cerebral normal^{1,2}. As tendências do uso de testosterona nos Estados Unidos são taxas de prescrição passando de 20,2 por 10.000 pessoas-ano em 2008 para 75,7 por 10.000 pessoas em 2011, uma tendência crescente na prescrição continuou de 2010 a 2013³.

A testosterona é parcialmente convertida em 17 β -estradiol (E2) e di-hidrotestosterona (DHT) no tecido adiposo e especula-se que o aumento dos níveis de E2 possa levar a trombose, doses crescentes de testosterona estão associadas a níveis mais altos de E2, e homens mais velhos apresentam uma maior taxa de aromatização, em grande parte devido a uma porcentagem maior de tecido adiposo nesse grupo de indivíduos^{2,3}. O uso de andrógenos em homens de 40 anos aumentou mais de 3 vezes, de 0,81% em 2001 para 2,91% em 2011. O uso de terapia com testosterona (TT) pode ter consequências na saúde pública, dado relatos recentes de trombose e eventos cardiovasculares (DCV) associados com TT⁴. Apesar de inúmeros estudos sobre tromboembolismo venoso (TEV) e DCV associados à terapia hormonal sexual em mulheres na pós-menopausa, TT é frequentemente prescrito indiscriminadamente para homens obesos de meia-idade sem conhecimento de seus riscos a longo prazo^{2,3,4}.

A testosterona é indicada para o tratamento do hipogonadismo primário ou secundário em homens, muitas das prescrições ocorrem em homens de meia idade e idosos que já apresentam maior risco de tromboembolismo devido à idade e à comorbidades⁵, dificultando a compreensão do clínico se o uso de testosterona é realmente um contribuidor para eventos trombóticos ou simplesmente uma coincidência, as rotulagens de produtos de testosterona nos Estados Unidos alerta contra o TEV, e o aviso foi expandido em 2014 para incluir todos os usuários de testosterona, em vez de apenas pacientes que desenvolvem eritrocitose^{4,5}.

A terapia com testosterona aumenta clara e consistentemente concentrações de hemoglobina e pode levar à eritrocitose, o Guia de Prática Clínica recomenda evitar a terapia com testosterona em pacientes com eritrocitose (hematócrito > 50%) e monitoramento do aumento do hematócrito em novos usuários 3 e 6 meses após o início da terapia de reposição de testosterona e depois anualmente⁶. A descontinuação ou redução da dose de testosterona é recomendado se um paciente desenvolver eritrocitose, na maioria dos relatos de TEV associado ao uso de testosterona, a eritrocitose não estava presente ou não foi relatado. Apenas um relato de caso foi publicado sobre um paciente em uso de testosterona que cursou

com trombose venosa mesentérica não provocada de outra forma no contexto da eritrocitose (hemoglobina 19,7 g/dL)^{4,5,6}. Estudos de coorte examinaram especificamente a relação hemoglobina/ hematócrito como um fator de risco para TEV com conclusões diferentes, em um estudo homens com hemoglobina $\geq 15,6$ g/dL apresentaram um risco aumentado para TEV total e TEV não provocado. Outros estudos não encontraram associação entre eritrocitose e TEV ou só encontraram associação em mulheres, o que foi demonstrado que a eritrocitose aumenta os agregação eritrocitária e aumento da viscosidade do sangue, mas não se sabe se traduz em um efeito pró-coagulante. Além de interagir com trombofilia familiar e adquirida, a TT está associada a alterações fisiológicas que predispõem à coagulação e trombose, incluindo hipertensão, aumento da hemoglobina, de colesterol, de lipoproteína de baixa densidade, aumento da hiperviscosidade e da agregação plaquetária⁷. Diidrotestosterona aumenta a ativação de monócitos, promovendo eventos coronarianos agudos, o TT também aumenta a circulação de estrogênios que posteriormente desempenham um papel no efeito trombótico^{6,7}. Contraceptivos orais e reposição hormonal terapêutica (TRH) foram identificados como fatores de risco para TEV em mulheres, dado que T é convertido por aromatização ao estradiol (E2), pode ser protrombótico pelo mesmo mecanismo relatado em mulheres, onde a TRH interage com a mutação do VF Leiden para aumentar o risco de TEV⁸.

A síndrome de Klinefelter (SK) é a causa mais comum de insuficiência testicular primária, em que há um comprometimento da espermatogênese e da produção de testosterona⁹. A SK é uma doença cromossômica em que o distúrbio é caracterizado por testículos pequenos e firmes, azoospermia, ginecomastia, graus variados de eunucoidismo e deficiência de testosterona com níveis plasmáticos elevados de gonadotrofina. Homens com a síndrome de Klinefelter 47, XXY geralmente apresentam hipogonadismo hipergonadotrópico e são comumente tratados com terapia de suplementação de testosterona^{8,9}. No tromboembolismo venoso (TEV), trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (PE) e outras doenças trombóticas, os eventos parecem ser de 5 a 20 vezes mais comuns em homens com SK do que em homens normais em idades comparáveis^{7,8,9}. Houve relatos de casos únicos de trombofilia como uma causa de TEV na SK, com sugestões de que trombos estavam relacionados hipofibrinólise e trombofilia, mas a terapia de reposição de testosterona (TRT), até o momento, não foi implicada como colaborador da trombose venosa¹⁰. Embora tenha sido relatado que pode ocorrer trombose quando TRT é administrado a pacientes com doença familiar e trombofilia adquirida, essa interação não foi avaliada em homens com SK que desenvolveram TEV^{9,10}. Homens com SK são únicos em que geralmente recebem TRT a partir da adolescência, portanto, eles têm uma exposição longa e geralmente contínua a TRT,

em comparação com o início mais comum do TRT em homens de meia idade a mais velhos^{8,9,10}.

O tratamento com testosterona em pacientes com a síndrome é quase inteiramente baseado no conhecimento sobre a fisiologia normal, e poucas pesquisas têm investigado os principais aspectos da terapia de suplementação de testosterona no SK, incluindo se o tratamento pode ter efeitos injustificados¹¹. Tanto o hipogonadismo masculino quanto o tratamento com testosterona em homens tem sido associado a um risco aumentado de eventos trombóticos, e homens com SK apresentam risco seis vezes maior de tromboembolismos venosos, aumento do risco de trombose arterial (ATE) e aumento da taxa de mortalidade em mais de duas vezes os eventos trombóticos^{10,11}. O risco trombótico em homens com SK pode ser afetado diretamente pela presença de um cromossomo X extra, hipogonadismo subsequente e a indução de um ciclo vicioso de obesidade truncal e insensibilidade à insulina. Esse metabolismo desfavorável leva ao aumento do risco de entidades patológicas associadas ao risco cardiovascular e, além disso, à distorção do equilíbrio hemostático e ao aumento da agregação plaquetária¹². O tratamento com testosterona pode reduzir o risco trombótico, contrariando o ciclo metabólico vicioso presente na SK. Ao contrário, também se poderia especular que o tratamento com testosterona aumentaria o risco trombótico, por exemplo, induzindo eritrocitose^{11,12}.

O presente artigo objetiva abordar os possíveis mecanismos pelos quais a testosterona pode contribuir para o tromboembolismo venoso e revisar sistematicamente a literatura atual para determinar a associação entre uso exógeno de testosterona e tromboembolismo venoso em homens.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esse trabalho consiste em uma revisão de literatura em que se realizou uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Scielo, utilizando os seguintes descritores pesquisados no Descritores em Ciências em Saúde (DeSC): 'Venous Thrombosis'; 'Testosterone'; 'Men'; 'Hormone Replacement Therapy'. Considerando os critérios de inclusão dos artigos foram analisados 37 artigos limitados à língua inglesa e foco de estudo em humanos, além de estarem limitados a data entre 2010 a 2020. Esses artigos foram selecionados por analisarem acerca da relação entre a terapia de reposição hormonal em homens e as possíveis complicações decorrentes dessa prática, tais como trombose venosa profunda. Os artigos inclusos foram ensaios clínicos, estudos coorte, coortes históricas ou estudos de caso-controle. Artigos como narrativa, editorial, carta ao editor e assuntos que não abordavam a cerca do tema proposto foram excluídos. As seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes, tempo de seguimento, estudo de casos, metodologia aplicada e resultados.

3. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

Os seios venosos durais são encontrados na camada meníngea superficial, onde recebem sangue das veias cerebrais e líquido cefalorraquidiano (LCR) das granulações aracnóides, os seios coletivamente se esvaziam na veia jugular interna¹³. Contudo, a trombose do seio dural pode atribuir sintomas à falta de fluxo venoso, bem como ao aumento da pressão intracraniana e pode eventualmente levar a hemorragia devido à falta de drenagem e lesão do parênquima cerebral^{12,13}. A trombose do seio venoso central responde por menos de 1% de todos os acidentes vasculares cerebrais, com idade média de 37 anos, afetando mulheres mais comumente do que homens na proporção de 3: 1, os sintomas do paciente de dor de cabeça, lipotimia e atividade convulsiva foram observados anteriormente em pacientes com trombose sinusal isolada em comparação com outras regiões do seio dural^{11,12,13}. A etiologia da trombose sinusal é mais frequentemente associada a estados protrombóticos, o uso de AAS está associado à formação de trombos através de vários mecanismos, o efeito do uso de AAS no metabolismo lipídico foi documentado¹⁴. Uma revisão da literatura que quantificou os efeitos do uso de AAS sobre os níveis lipídicos séricos foi publicada no Archives of Internal Medicine em 1991 e mostrou que o uso de AAS reduziu os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) em 52% e aumentou a lipoproteína de baixa densidade (LDL) níveis em 36%. Um estudo de Ferenchick et al. examinou a relação entre o uso de AAS e a coagulação, o estudo comparou 49 levantadores de peso separados em usuários de AAS e não usuários¹⁵. Os ensaios de plasma mostraram um aumento de 10% nos complexos trombina/antitrombina, um aumento de 20% no fragmento de protrombina e um aumento de 9% nos níveis de dímero D nos usuários de AAS^{14,15}. As atividades de antitrombina III e proteína S também foram maiores em usuários de AAS em 18% e 19%, respectivamente, o estudo concluiu que o uso de AAS aumentou a ativação das vias de coagulação e fibrinolítica, levando a uma resposta hemostática anormal que poderia potencializar a formação de trombos. Comparativamente, os efeitos metabólicos da terapia de reposição de testosterona não induzem as mesmas alterações protrombóticas que o uso de AAS, um estudo de Stefen et al. examinaram os efeitos da reposição prolongada de testosterona em homens hipogonadais e idosos nos níveis de lipídios e lipoproteínas, 22 indivíduos foram incluídos no estudo, divididos entre 11 indivíduos do sexo masculino com hipopituitarismo e 11 homens idosos saudáveis, os resultados específicos para os homens hipogonadais mostraram uma diminuição no colesterol total de $255 \pm 12,1$ mg / dl para $214 \pm 10,6$ mg / dl após seis meses e uma diminuição adicional para 206 ± 9 mg / dl após um ano de tratamento com valor de $P < 0,0001$ ¹⁶. Da mesma forma, as concentrações de LDL diminuíram de $178 \pm 10,3$ mg / dl para $149 \pm 10,2$ mg / dl após seis meses e $140 \pm 7,3$ mg / dl após um ano de tratamento

com um valor de $P < 0,001$. Os estudos randomizados atualmente disponíveis são insuficientes para detectar um risco aumentado de TEV em usuários de testosterona^{15,16}.

A via de administração de testosterona pode haver relação ao risco trombótico devido às diferenças inerentes à farmacocinética, o uso de injeção intramuscular que está associado a concentrações plasmáticas de pico mais altas e baixas, enquanto gel transdérmico e adesivo esse fato não é observado, as formulações de testosterona fornecem níveis diários mais consistentes¹⁷. O mercado de testosterona nos Estados Unidos e Reino Unido tem mudado rapidamente para formulações em gel e se distanciando do uso de injeção e de adesivo. Um estudo comparou o risco de TEV por via de administração de testosterona em uma coorte retrospectiva para novos usuários, usando várias fontes de dados (MarketScan, Medicare, Clinical Practice Research Datalink (CPRD)), os investigadores identificaram 544.115 iniciadores de testosterona e avaliou eventos cardiovasculares, incluindo TEV, por até um ano. Embora tenha sido encontrado um aumento de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares em usuários de injeção comparado aos usuários de gel, não foi encontrado risco aumentado para TEV¹⁸. Esse achado também é consistente com quatro estudos identificados que também não encontraram associação entre TEV e qualquer via específica de administração de testosterona^{17,18}.

Ensaio clínico randomizado foram realizados com várias formulações de testosterona, mas a maioria não relatou especificamente os resultados do TEV¹⁹. O estudo de Martinez e cols. encontrou um risco aumentado de TEV ao examinar os resultados após 6 meses iniciais de tratamento, mas não nos dados gerais de acompanhamento, indicando potencialmente um viés saudável do usuário para mais usuários de longo prazo^{18,19}. A eritrocitose no que se refere ao TEV foi não relatado ou não considerado na maioria dos estudos incluídos na análise; portanto não está claro até que ponto a eritrocitose induzida por testosterona pode estar associada ao TEV.

Há intervalos de tempo semelhantes entre iniciar o TT e eventos trombóticos, aproximadamente 5 meses, ou eventos cardiovasculares, aproximadamente 3 meses, e houve especulações que a curta duração entre o início do TT e evento trombótico e eventos cardiovasculares podem indicar uma fisiopatologia trombótica, porque eventos cardiovasculares 3 meses após o início do TT não pode refletir um evento aterosclerótico arterial convencional. Antes de iniciar o TT, para facilitar a prevenção do TEV, são recomendadas medidas de PCR do FV Leiden e PTGs, bem como medidas dos fatores VIII e XI, homocisteína e síndrome do APL²⁰. Em paralelo, a questão do restreio de trombofilia pré-tratamento antes de administrar estrogênios exógenos também foi criado em mulheres. Os achados podem ter implicações clínicas importantes, porque o risco de TEV é um

determinante importante da relação risco benefício do TT^{19,20}. Nas mulheres, por exemplo, a embolia pulmonar é responsável por cerca de um terço da incidência de tromboembolismo venoso associados à TRH, e a TRH aumenta o risco de tromboembolismo venoso de 2 a 3 vezes^{18,19}.

Campbell e Price relataram que pacientes com SK têm um 20 vezes maior risco de doença tromboembólica quando comparado homens normais²¹. Os pacientes com SK também têm uma taxa aumentada trombose venosa mesentérica e isquemia arterial, pacientes com SK têm uma alta prevalência de úlceras venosas recorrentes, que são consideradas devido à síndrome pós-trombótica^{19,20,21}. Apesar da alta taxa de doença tromboembólica na SK, não se explorou a etiologia desse fenômeno e o conhecimento é limitado e baseado em casos únicos ou estudos com amostras pequenas. Atualmente, existem 8 hipóteses que descrevem a patogênese do tromboembolismo na SK: anormalidades vasculares, hipofibrinólise com atividade aumentada do fator alto PAI-1, VIII, hiperagregabilidade plaquetária, proteína C e Deficiência de S, alta homocisteína, antitrombina III e heterozigotidade do fator V de Leiden²². Especula-se que o desenvolvimento de TEV em SK é influenciado pela duração e consistência do início da TRT, em parte, na adolescência, em contraste com os menos consistentes e duração muito mais curta da terapia em homens hipogonadais adultos, normalmente iniciada na idade adulta média a tardia²³. Paralelamente estudos de TEV quando estrogênios exógenos foram administrados a mulheres heterozigotas para a mutação do fator V Leiden, aumentando significativamente a probabilidade de TEV, entende-se que trombofilias significativamente pode aumentar o risco de TEV quando TRT é administrado^{22,23}. Em pacientes com SK, a produção de testosterona é inibida em virtude de falha testicular primária; isso leva ao hipogonadismo e infertilidade, embora alguns pacientes possam ter baixos níveis normais ou mesmo normais de testosterona²⁴. Devido à deficiência de andrógeno geralmente diagnosticada na adolescência, é prática comum tratar pacientes com KS com testosterona exógena no início da vida para garantir desenvolvimento masculino^{22,23,24}.

Em pacientes com SK, a TRT tem sido associada a melhorias na resistência, força, sono, concentração, capacidade de aprendizado, função sexual, libido, fadiga reduzida, aumento da massa corporal magra, redução da massa gorda e melhora densidade mineral óssea²⁵. Os benefícios da TRT, particularmente em homens com SK, são moderados pelo desenvolvimento comum da TVP em pacientes com trombofilia familiar e adquirida anteriormente desconhecida, além do aumento do risco de TVP, parece haver aumento do risco de trombose da artéria mesentérica em homens com KS recebendo TRT^{24,25}. Um relato de caso de Ozbek et al documentou caso agudo de trombose arterial mesentérica em paciente com SK durante a TRT. Existem também 2 casos na literatura relatando

trombose venosa mesentérica em pacientes com SK, esses casos indicam que TRT, administrado para SK e sobreposto com trombofilia, pode causar trombose aguda no sistema arterial, além da venoso²⁶.

A documentação de trombofilia familiar ou adquirida em um paciente com SK que tenha TVP em TRT aumenta difíceis questões terapêuticas de risco e de benefício²⁷. O rastreamento de trombofilia antes de iniciar TRT em adolescentes com SK deve identificar pacientes em alto risco para TVP. Por outro lado, em homens com SK com trombofilia negativa, a TRT transmite pouco risco para doenças do sistema cardiovascular^{26,27}. Especula-se que o aumento de 20 vezes relatado no TEV em KS3 não refletem a coherença da trombofilia, mas está associada a TRT a longo prazo, começando na adolescência, o TRT aumenta a probabilidade de eventos trombóticos em pacientes com trombofilia previamente desconhecida, o que se afirma que a taxa de doença tromboembólica é maior em pacientes com SK do que em uma população normal²⁸. O risco de trombose e morte trombótica é claramente elevado na SK, e que homens com SK apresentam um fenótipo pró-trombótico caracterizado por uma maior incidência de comorbidades pró-trombóticas como diabetes, hipertensão e hipercolesterolemia e mais prescrições para medicamentos associados à profilaxia da trombose^{26,27,28}. Além disso, homens com SK que sofrem de trombose foram mais propensos do que homens na coorte de comparação a apresentar condições pró-trombóticas subjacentes²⁸.

A influência do hipogonadismo a longo prazo e a relação do tratamento com testosterona em relação ao risco de trombose, aplicando o SK como um modelo de doença clínica bem definido em um estudo de coorte nacional de base populacional com um tempo de acompanhamento de 22 anos que integra diagnósticos, uso de medicamentos e bioquímica clínica afirma que não foi encontrado evidências de efeitos prejudiciais do tratamento com testosterona na incidência de complicações cardiovasculares²⁹. Isso é consistente com os achados de um estudo de coorte, com um acompanhamento de 4 anos avaliando complicações trombóticas após o tratamento com testosterona em transgêneros de mulher para homem^{27,28,29}. Nesse estudo, as taxas ajustadas de TEV ou ATE não foram diferentes entre 2118 fêmeas genéticas tratadas com testosterona em comparação com homens ou mulheres de referência. Homens com SK em tratamento com testosterona com trombose geralmente não apresentavam eritrocitose com base em evidências bioquímicas disponíveis, e a duração da primeira prescrição de testosterona a qualquer evento trombótico foi superior a 1,2 anos³⁰. Isso indica que o tratamento com testosterona no SK não foi associado a um "efeito inicial" que influencia o risco de TEV. Isso contrasta com as conclusões de um estudo nacional de controle de casos britânico entre um grupo não selecionado de homens que recebem tratamento com testosterona, mas implica ainda que o tratamento com testosterona no SK

é seguro^{26,27,30}. Um efeito colateral ao tratamento com testosterona mencionado como um aviso de segurança pelo FDA é o TEV, mas no cenário de SK e hipogonadismo, parece que quaisquer efeitos indesejados do tratamento com testosterona no risco de TEV são equilibrados e até superados pelos efeitos benéficos da suplementação hormonal³⁰. O tratamento com testosterona pode atuar para aliviar o risco de TEV na síndrome de Klinefelter, revertendo o ciclo vicioso de obesidade induzida por hipogonadismo e insensibilidade à insulina^{29,30}.

Especulativamente, uma explicação poderia ser que a composição genética de SK com dois cromossomos X, semelhante ao que é visto em mulheres em comparação com homens, poderia estar afetando a apresentação clínica de ATE nos pacientes e que os homens com SK são na verdade protegidos do ATE, assim como as mulheres na pré-menopausa têm um risco menor de ATE do que os homens da mesma idade³¹. Além disso, as taxas aumentadas de medicamentos profiláticos secundários, como estatinas e inibidores de plaquetas, em homens com SK em comparação com a coorte de comparação, podem afetar a comparação do risco de ATE entre os grupos, embora o ajuste para o uso desses medicamentos não altere significativamente as estimativas^{29,30,31}. O aumento da mortalidade por todas as causas após ATE entre homens com SK em comparação com a coorte de comparação, pode indicar que o aumento da carga de co-morbidade conforme evidenciado nessa coorte, adicionado ao fenótipo composto de SK com um perfil socioeconômico mais pobre, está afetando a capacidade de reabilitação após o ATE³². Estudos que apresentaram a primeira avaliação em larga escala do uso de testosterona entre homens com SK e, de maneira desanimadora, descobriu que apenas metade dos homens com SK recebeu tratamento com testosterona, a população de SK não tratada consistiu em dois grupos, um pequeno grupo de indivíduos mais jovens que no final do período de estudo ainda não haviam atingido a idade puberal e um grupo maior de homens com SK que nasceram em média 12 anos antes do tratamento com testosterona³³. Especulou-se que a descoberta é indicativa de como a atitude em relação à SK melhorou no sistema de saúde dinamarquês ao longo do tempo, com mais pacientes nos últimos anos recebendo cuidados adequados em clínicas especializadas, mas também que a população mais idosa de SK não está recebendo tratamento ideal. Sabendo que o hipogonadismo hipergonadotrópico está presente entre os pacientes com SK, e embora o não tratamento possa ser uma opção, mostrou-se que a maioria dos homens com SK não recebendo tratamento com testosterona realmente tinha achados laboratoriais sugestivos de hipogonadismo, indicando um lapso nos cuidados clínicos³⁴. Modificações amplas do genoma induzidas pela presença de um cromossomo X supranumerário também podem estar contribuindo diretamente para o risco de trombose na SK, que pode não se aplicar a todos os grupos de homens com

hipogonadismo^{32,33,34}.

O uso de diagnósticos de SK verificados por cariotipagem e aplicação de uma grande coorte de comparação pareada por idade e com um longo tempo de acompanhamento chegou-se a conclusão de que homens com SK expressaram um padrão de morbidade mais pró-trombótica e taxas mais altas de TEV e morte por trombose³⁵. O tratamento com testosterona no SK não foi associado a um risco aumentado de trombose, apenas cerca de metade da população com SK foi tratada com testosterona, destacando a necessidade de diretrizes clínicas para o tratamento de homens com SK e enfatizando a implementação de clínicas especializadas^{33,34,35}.

Uma revisão da literatura que quantificou os efeitos cardiovasculares relacionados ao hipogonadismo e terapia com testosterona foi publicada no American Journal of Cardiology em 2005, estudos observacionais, estudos intervencionistas e dados de curto prazo foram incluídos na revisão³⁶. A terapia de curto prazo com testosterona foi considerada benéfica e com menores fatores de riscos cardiovasculares. Entre os efeitos, os mais proeminentes foram melhora da sensibilidade à insulina, obesidade central, diminuição do colesterol total e LDL^{34,35,36}. Alguns estudos mostraram que a terapia com testosterona teve um efeito redutor do HDL, mas foi considerado insignificante em outros estudos, os efeitos cardiovasculares a longo prazo foram determinados de neutros a benéficos³⁶. Além disso, a terapia com testosterona não foi contraindicada em homens com doença cerebrovascular e hipogonadismo³⁷. Outro fator que deve ser considerado é a diminuição transitória recorrente do fluxo sanguíneo cerebral³⁷.

4. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática não mostrou associação significativa entre uso de testosterona e TEV em homens. A análise destaca a escassez de pesquisas de alta qualidade sobre esse assunto, impedindo conclusões definitivas. A terapia com testosterona continua sendo uma área muito ativa de pesquisas e recomendamos que todos os ensaios clínicos futuros relatem especificamente o TEV como resultado. Estudos observacionais adicionais serão críticos para avaliar completamente o risco de testosterona fora dos ensaios clínicos e eles devem se concentrar nos novos usuários de testosterona para identificar riscos que variam no tempo, capturar precocemente eventos, reduzir o viés saudável do usuário e cronometrar corretamente a avaliação covariável. Antes de iniciar o TRT na SK, sugere-se a triagem de trombofilia para identificar prospectivamente pacientes com SK com risco aumentado de TVP-PE. O rastreamento de trombofilia em homens com SK antes de iniciar o TRT identificaria uma coorte com risco aumentado de DVT-PE subsequente, fornecendo uma estimativa idealmente informada da relação risco / benefício do TRT. O CVST é um diagnóstico clinicamente desafiador devido à sua apresentação clínica variável. Embora a

incidência de acidentes vasculares cerebrais atribuíveis à CVST seja baixa, é um componente importante da avaliação de um paciente com sintomatologia neurológica inespecífica.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, *et al.* Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6):2536-2559.
- [2] Martinez C, Suissa S, Rietbrock S, *et al.* Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ.* 2016; 355:i5968.
- [3] Layton JB, Li D, Meier CR, *et al.* Testosterone lab testing and initiation in the United Kingdom and the United States, 2000 to 2011. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(3):835-842.
- [4] Gan EH, Pattman S, Pearce SHS, Quinton R. A UK epidemic of testosterone prescribing, 2001–2010. *Clinical Endocrinology.* 2013; 79(4):564-570.
- [5] Handelsman DJ. Pharmacoepidemiology of testosterone prescribing in Australia, 1992–2010. *The Medical Journal of Australia.* 2012; 196(10):642-645.
- [6] Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS. Trends in Androgen Prescribing in the United States, 2001 to 2011. *Jama Intern Medicine.* 2013; 173(15):1038-1045.
- [7] Walsh TJ, Shores MM, Fox AE, *et al.* Recent trends in testosterone testing, low testosterone levels, and testosterone treatment among Veterans. *Andrology.* 2015; 3(2):287-292.
- [8] Nguyen CP, Hirsch MS, Moeny D, Kaul S, Mohamoud M, Joffe HV. Testosterone and “AgeRelated Hypogonadism” — FDA Concerns. *New Engl J Medicine.* 2015; 373(8):689-691.
- [9] Hirsch MS NC, Joffe HV. <https://wayback.archiveit.org/7993/20170405210613/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugAdvisoryCommittee/UCM412536.pdf>. Accessed 3/30/2018.
- [10] Layton JB, Kim Y, Alexander GC, Emery SL. Association Between Direct-to-Consumer Advertising and Testosterone Testing and Initiation in the United States, 2009–2013. *JAMA.* 2017; 317(11):1159-1166.
- [11] Sharma R, Oni OA, Chen G, *et al.* Association Between Testosterone Replacement Therapy and the Incidence of DVT and Pulmonary Embolism A Retrospective Cohort Study of the Veterans Administration Database. *Chest.* 2016; 150(3):563-571.
- [12] Fernández-Balsells M, Murad MH, Lane M, *et al.* Adverse Effects of Testosterone Therapy in Adult Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2010; 95(6):2560-2575.
- [13] Roy CN, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ, *et al.* Association of Testosterone Levels With Anemia in Older Men: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(4):480-490.
- [14] Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, *et al.* Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *New Engl J Medicine.* 2016; 374(7):611-624.
- [15] Jones SD, Jr., Dukovac T, Sangkum P, Yafi FA, Hellstrom WJ. Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the

- Aging Male. *Sex Med Rev.* 2015; 3(2):101-112.
- [16] Freedman J, Glueck CJ, Prince M, Riaz R, Wang P. Testosterone, thrombophilia, thrombosis. *Transl Res.* 2015; 165(5):537-548
- [17] Glueck CJ, Richardson-Royer C, Schultz R, *et al.* Testosterone Therapy, Thrombophilia–Hypofibrinolysis, and Hospitalization for Deep Venous Thrombosis–Pulmonary Embolus. *Clin Appl Thrombosis Hemostasis.* 2013; 20(3):244-249.
- [18] Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolis.* 2014; 63(8):989–994. ACCEPTED MANUSCRIPT ACCEPTED MANUSCRIPT
- [19] Glueck CJ, Goldenberg N, Budhani S, *et al.* Thrombotic events after starting exogenous testosterone in men with previously undiagnosed familial thrombophilia. *Transl Res.* 2011; 158(4):225-234.
- [20] Glueck CJ, Lee K, Prince M, Jetty V, Shah P, Wang P. Four Thrombotic Events Over 5 Years, Two Pulmonary Emboli and Two Deep Venous Thrombosis, When Testosterone-HCG Therapy Was Continued Despite Concurrent Anticoagulation in a 55-Year-Old Man With Lupus Anticoagulant. *J Investigative Medicine High Impact Case Reports.* 2016; 4(3):1-6.
- [21] Katz H, Popov E, Bray N, Berman B. Mesenteric vein thrombosis caused by secondary polycythaemia from AndroGel. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014:bcr2014206023.
- [22] Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Hansen JB. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. *The Tromso study. Haematologica.* 2010; 95(2):270-275.
- [23] Nadeem O, Gui J, Ornstein DL. Prevalence of Venous Thromboembolism in Patients With Secondary Polycythemia. *Clin Appl Thromb-Hem.* 2013; 19(4):363-366.
- [24] Eischer L, Tscholl V, Heinze G, Traby L, Kyrle PA, Eichinger S. Hematocrit and the risk of recurrent venous thrombosis: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2012; 7(6):e38705.
- [25] Walton BL, Lehmann M, Skorczewski T, *et al.* Elevated hematocrit enhances platelet accumulation following vascular injury. *Blood.* 2017; 129(18):2537-2546.
- [26] Lakshman KM, Kaplan B, Travison TG, *et al.* The effects of injected testosterone dose and age on the conversion of testosterone to estradiol and dihydrotestosterone in young and older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(8):3955-3964.
- [27] Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P. Thromboembolism peaking 3 months after starting testosterone therapy: testosterone-thrombophilia interactions. *J Investig Med.* 2018; 66(4):733- 738
- [28] Wells G, Shea B, O'Connell D. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analysis. 2004; http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed 3/30/2018.
- [29] Li H, Benoit K, Wang W, Motsko S. Association between Use of Exogenous Testosterone Therapy and Risk of Venous Thrombotic Events among Exogenous Testosterone Treated and Untreated Men with Hypogonadism. *J Urol.* 2016; 195(4):1065-1072.
- [30] Ramasamy R, Scovell J, Mederos M, Ren R, Jain L, Lipshultz L. Association between testosterone supplementation therapy and thrombotic events in elderly men. *Urology.* 2015; 86(2):283-286.
- [31] Baillargeon J, Urban RJ, Morgentaler A, *et al.* Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(8):1038–1045.
- [32] Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, *et al.* Effects of Testosterone on Muscle Strength, Physical Function, Body Composition, and Quality of Life in Intermediate-Frail and Frail Elderly Men: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010; 95(2):639-650.
- [33] Behre HM, Tammela TLJ, Arver S, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogonadal to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 months open-label follow-up. *Aging Male.* 2012; 15(4):198-207.
- [34] Brock G, Heiselman D, Knorr J, Ni X, Kinchen K. 9-Month Efficacy and Safety Study of Testosterone Solution 2% for Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men. *J Urol.* 2016; 196(5):1509-1515.
- [35] Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med.* 2013; 11(1):108.
- [36] Corona G, Dicuio M, Rastrelli G, *et al.* Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? *Journal of Investigative Medicine.* 2017; 65:964–973.
- [37] Brock G, Heiselman D, Maggi M, *et al.* Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled Study. *The Journal of Urology.* 2016; 195(3):699-705.