



Efeito da testosterona na hemostasia em portadores da deficiência androgênica do envelhecimento masculino

Rita de Kássia Costa dos Santos¹, Ana Beatriz Monteiro de Medeiros², Laíza Andrade Soares Diniz³, Victor Veras de Alencar Carvalho⁴, Fábio Farias Balduino⁵, Maria Augusta Silva Cirqueira⁶, Benedito Leandro Francês de Castro⁷, Jardel Pereira Ribeiro⁸, Ricardo Marques de Almeida⁹, Mateus De Lima Santos¹⁰, Aucelia Cristina Soares de Belchior¹¹, Maria Margareth Câmara de Almeida¹²

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Com o envelhecimento os níveis de andrógenos decaem de forma gradual, no homem adulto o decaimento nos níveis de testosterona associado a sinais e sintomas apresenta-se como a deficiência androgênica do envelhecimento masculino (DAEM), alguns desses sinais e sintomas são: queda da libido, depressão, disfunção erétil, anemia, diminuição da densidade óssea e massa muscular. A testosterona é um hormônio pertencente à classe dos andrógenos, sua função está relacionada com a manutenção dos órgãos sexuais, possuindo efeito também sobre órgãos não reprodutivos como o fígado, induzindo a síntese das lipases hepáticas e fatores da coagulação. A testosterona também está associada ao aumento da atividade do sistema fibrinolítico e antitrombina III, constituintes do mecanismo hemostático fisiológico contra perda de sangue, bem como sua fluidez. Tendo em vista a importância da testosterona, a sua reposição tem sido amplamente prescrita para homens sem diagnóstico de hipogonadismo, visto que adultos após os 60 anos apresentam níveis de testosterona abaixo dos limites inferiores para adultos. Diante do exposto, o objetivo desse estudo é realizar uma revisão bibliográfica sobre os benefícios do tratamento com a reposição de testosterona na hemostasia em homens com deficiência androgênica do envelhecimento masculino. Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura, descritiva com abordagem qualitativa, a população em estudo será constituída por artigos em português, inglês e espanhol, obtidos nas bases de dados do Scielo, Google Acadêmico e PubMed. Para a amostragem, foram selecionados 53 artigos, dos quais 33 se enquadraram nos critérios de inclusão. Nesse contexto a terapia com reposição de testosterona possui ação endotelial protetora, aumentando a atividade do sistema fibrinolítico e atividade de antitrombina, responsáveis pela dissolução e neutralização do coágulo.

Palavras-chave: Testosterona, Hemostasia, Coagulação, Fibrina, Andropausa.

Effect of testosterone on hemostasia in patients with androgenic deficiency of male aging

ABSTRACT

With aging, androgen levels gradually decline. In adult men, the decline in testosterone levels associated with signs and symptoms is presented as androgen deficiency of male aging (ADEM), some of these signs and symptoms are: decreased libido, depression, erectile dysfunction, anemia, decreased bone density and muscle mass. Testosterone is a hormone belonging to the androgen class. Its function is related to the maintenance of the sexual organs, but it also has an effect on non-reproductive organs such as the liver, inducing the synthesis of hepatic lipases and coagulation factors. Testosterone is also associated with increased activity of the fibrinolytic system and antithrombin III, constituents of the physiological hemostatic mechanism against blood loss and fluidity. Given the importance of testosterone, its replacement has been widely prescribed for men without a diagnosis of hypogonadism, given that adults after the age of 60 have testosterone levels below the lower limits for adults. In view of the above, the aim of this study is to carry out a literature review on the benefits of testosterone replacement treatment on hemostasis in men with androgen deficiency in male aging. This is a descriptive literature review with a qualitative approach. The study population will consist of articles in Portuguese, English and Spanish, obtained from the Scielo, Google Scholar and PubMed databases. A total of 53 articles were selected for sampling, 33 of which met the inclusion criteria. In this context, testosterone replacement therapy has a protective endothelial action, increasing the activity of the fibrinolytic system and antithrombin activity, which are responsible for dissolving and neutralizing clots.

Keywords: Testosterone, Hemostasis, Coagulation, Fibrin, Andropause.

Instituição afiliada – ¹ Biomédica, formada pelo Centro Universitário de Patos - UNIFIP. E-mail: ritacostasantoos@gmail.com. ² Biomédica, formada pela UNIFIP. E-mail: mmbiaana@gmail.com. ³ Graduanda em Biomedicina pela UNIFIP. E-mail: laizaecit@gmail.com. ⁴ Graduando em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas do Pará FACIMPA. E-mail: victorverasx@gmail.com. ⁵ Graduando em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas do Pará FACIMPA. E-mail: fabiofariasbalduino@hotmail.com. ⁶ Graduando em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas do Pará FACIMPA. E-mail: magucirqueira@gmail.com. ⁷ Graduando em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas do Pará FACIMPA. E-mail: frances.audio@hotmail.com. ⁸ Graduando em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas do Pará FACIMPA. E-mail: jardel.ribeiro77@gmail.com. ⁹ Graduando em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas do Pará FACIMPA. E-mail: ricardomarquesdealmeida@gmail.com. ¹⁰ Graduando em Medicina pela Universidade Ceuma Campus Imperatriz. Email: mateusmedicina123@gmail.com. ¹¹ Doutora, professora das Faculdades Integradas do Ceará – UNIFIC e do UNIFIP. E-mail: auceliabelchior@med.fiponline.edu.br. ¹² Farmacêutica, Mestre em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte E-mail: megacamara@yahoo.com.br

DOI: Dados da publicação: Artigo recebido em 11 de Janeiro e publicado em 21 de Fevereiro de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n2p1845-1857>

Autor correspondente: Laíza Andrade Soares Diniz laizaecit@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A testosterona é o principal andrógeno da circulação, sintetizado a partir do colesterol por uma sequência de cadeias enzimáticas dentro das células de Leyding, localizadas no interstício do testículo maduro. Desse modo, a secreção testicular da testosterona é modulada principalmente pelo hormônio luteinizante LH secretado pela pituitária, estimulando a esteroidogênese nas células de Leyding, aumentando o substrato para sua formação e o fluxo sanguíneo para os testículos. Portanto, a produção de testosterona é diretamente proporcional à quantidade de LH disponível no organismo (Guyton; Hall, 2017; Gebera; Cools, 2002).

Estudos sugerem uma ação direta da testosterona no endotélio e em células musculares lisas dos vasos, diminuindo a formação das placas ateroscleróticas na aorta, levando a um relaxamento dos vasos por mecanismos endotélio-dependentes ou independentes (Haywrd; Kelly; Collins, 2000). Com o envelhecimento, os níveis séricos dos andrógenos tendem a diminuir, quando correlacionados a sinais e sintomas, denomina-se por deficiência androgênica de envelhecimento masculino (DAEM), andropausa ou hipogonodismo de aparecimento tardio (Silva; Linartevichi, 2021). Decorrente a isso, os níveis de LH não aumentam diante dos níveis insuficientes de testosterona, em consonância com a diminuição do número das células de Leyding e a redução da biossíntese de esteroides (Becher et al., 2013).

O uso da terapia de reposição hormonal TRT, já está bem elucidado para homens com hipogonodismo que apresentam níveis séricos de testosterona total abaixo de 300 ng/dl ou 10,4nmol/L e testosterona livre abaixo de 6,5 ng/Dl (Tsametis; Isidori, 2018). Ocasionalmente, a restauração dos níveis de testosterona aos limites fisiológicos melhora as características sexuais, desenvolvimento de massa magra, humor, energia e aumento de massa óssea (Wang et al., 2000). No entanto, os benefícios desse andrógeno na hemostasia de homens portadores da DAEM, permanecem controversos.

A testosterona possui uma série de ações no sistema hemostático e fibrinolítico, sendo uma associação positiva entre os níveis e t-PA (Ativador de Plasminogênio Tecidual), importante estimulador endógeno de trombólise (Malkin et al., 2003). Além disso, aumenta a atividade de antitrombina III, controla a síntese de trombina, mostrando-se eficaz para hemostasia, uma vez que o sistema fibrinolítico está

relacionado com a restauração e recanalização dos vasos sanguíneos (Berger et al., 2014). Desse modo, a hemostasia é um complexo mecanismo fisiológico de defesa contra perda de sangue. Representando um equilíbrio entre coagulação e hemorragia, mantendo o sangue fluido e restrito aos vasos (Lorenzi, 2005)..

METODOLOGIA

Esta pesquisa foi do tipo revisão bibliográfica descritiva, com abordagem qualitativa, tendo como objetivo avaliar o efeito da testosterona na hemostasia de portadores da deficiência androgênica do envelhecimento masculino. Na estratégia de busca foram utilizados os termos: testosterona, hemostasia, coagulação, fibrina e andropausa. Adotou-se critérios de inclusão por artigos em português, inglês e espanhol, obtidos nas bases de dados do SCIELO, PUBMED e Google acadêmico, publicados em revistas reconhecidas mundialmente entre os anos de 1990 e 2021, totalizando 25 referências.

Esse estudo foi constituído por 33 artigos em português, inglês e espanhol, obtidos nas bases de dados do SCIELO, PUBMED e Google Acadêmico. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 8 artigos para comporem os resultados e discussões do estudo. A coleta dos dados deu-se através da catalogação dos artigos, utilizando um mapa para separação dos assuntos abordados e anos de publicação. Desta forma, os dados foram obtidos com base na discussão pertinente entre os autores selecionados.

RESULTADOS

Foram analisados 33 artigos nas bases de dados informadas. Dentre os artigos, 8 apresentaram dados de que o tratamento com reposição de testosterona em homens de meia-idade e idosos com baixos níveis de testosterona estava associado a benefícios na hemostasia como aumento da atividade fibrinolítica e da antitrombina III, diminuindo a frequência de doenças cardiovasculares (Quadro 1).

Quadro 1: Síntese dos artigos selecionados para o artigo.

Autores/ano de publicação	Tématique	Resultados dos estudos	Conclusão
----------------------------------	------------------	-------------------------------	------------------



Gebera <i>et al.</i> , (2002).	Efeitos cardiovasculares da testosterona.	Há evidências de que as doenças tromboembólicas e infarto do miocárdio em homens com hipogonadismo são mediados por baixa atividade fibrinolítica.	Constatou-se que a utilização da terapêutica de reposição androgênica com o potencial de prevenção e tratamento de afecções cardiovasculares ainda está em fase inicial, com estudos mostrando resultados promissores quanto ao metabolismo
Pugh <i>et al.</i> , (2002).	Queda nos níveis de testosterona bio-disponíveis agutamento seguindo infarto do miocárdio em homens: associação com fatores fibrinolíticos.	Atentou-se a uma associação de baixos níveis de testosterona com fatores de risco para infarto agudo do miocárdio. Da mesma forma, foi associado a níveis subsequentes de t-PA mais baixos e um perfil fibrinolítico relativamente pró-trombótico.	Constatou-se que mudanças no meio hormonal sexual estão associadas a alterações adversas do perfil fibrinolítico, com um efeito aparentemente protetor dos andrógenos e um efeito prejudicial do estrogênio.
Shores <i>et al.</i> , (2012).	Tratamento de testosterona e mortalidade em homens com baixos níveis de testosterona.	início do tratamento, ajustado para idade, IMC, nível basal de testosterona, morbidade médica geral, hospitalização, local de tratamento clínico, doença coronariana e diabetes mellitus, os homens tratados com testosterona tiveram 39% redução do risco de mortalidade.	O tratamento com testosterona foi associado à diminuição da mortalidade em uma corte observacional de veteranos do sexo masculino de meia-idade com baixos níveis de testosterona total e alta morbidade médica crônica.

Becher <i>et al.</i> , (2013).	Consenso latino-americano sobre DAEM	indicam que a TRT não está associada ao desenvolvimento de novos ou aumento de risco cardiovascular. Da mesma forma, pacientes com doenças cardiovasculares graves devem ser avaliados com cuidado antes de iniciarem a TRT.	Constatou-se que embora não existam evidências de que a testosterona ou outros andrógenos iniciem o câncer de próstata, é universalmente aceito que a TRT pode acelerar um câncer de próstata já existente.
Becher <i>et al.</i> , (2013).	Consensus Latino-americano sobre DAEM.	Nem sempre o tratamento inicial consegue elevar os níveis de testosterona a níveis fisiológicos considerados necessários para conseguir efeitos terapêuticos. É por isso que os níveis de testosterona alcançados durante o tratamento devem ser medidos durante os controles.	A elevação do hematócrito acima de 54% é um fator de risco importante na gênese das doenças tromboembólicas. Portanto, devem-se fazer hemogramas periódicos e verificar se esta complicação aparece para tomar as medidas que sejam necessárias para evitar uma complicação cardiovascular.
Tsametis <i>et al.</i> , (2018).	Terapia de reposição de testosterona: para quem, quando e como?	Terapia de reposição de testosterona não está associada aumento de doenças cardiovasculares e de fato pode ter efeito protetor.	Constatou-se que um diagnóstico adequado para hipogonadismo de aparecimento tardio, permitirá um tratamento individualizado para avaliação de hematócrito, doenças cardiovasculares preexistentes para

			assim iniciar ou não a TRT.
Fonseca <i>et al.</i> , (2019).	Testosterona e doença cardiovascular: do tratamento ao uso abusivo.	As concentrações plasmáticas de testosterona reduzem com a idade. Embora exista variação no ponto de corte entre laboratórios, o hipogonadismo geralmente é definido como a redução nas concentrações de TT (Testosterona) abaixo de 300 ng/dL, associado com a presença de sinais e sintomas.	As baixas concentrações de testosterona são correlacionadas com uma maior espessura da camada íntima da artéria carótida em indivíduos idosos, A administração de testosterona tem surgido com uma opção segura e efetiva no tratamento de pacientes com doença arterial coronariana e infarto agudo do miocárdio.
Silva <i>et al.</i> , (2021).	Deficiência androgênica do envelhecimento masculino e a reposição de testosterona	Por conseguinte, a eritrocitose é o evento adverso mais frequente durante a terapia de reposição de testosterona.	Recomendam monitorar o hematócrito 3, 6 e 12 meses após o início do tratamento seguido de monitoramento anual. A terapia hormonal deve ser ajustada para manter o hematócrito abaixo de 54%.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

A análise das informações demonstrou o processo de seleção dos trabalhos incluídos no estudo, permitindo qualificá-lo de acordo com os descritores utilizados para cada base de dados. Assim, foi realizada uma análise discursiva, apresentando-se os principais resultados e discutidos a luz da literatura pertinente a temática em questão. Desta forma, os resultados obtidos estão distribuídos no quadro demonstrativo, no qual são identificados autores/ano de publicação, temática, resultados dos estudos e

conclusões obtidas.

DISCUSSÕES

Fundamentando os resultados anteriormente discutidos, pretendeu-se evidenciar os benefícios da reposição de testosterona na hemostasia de homens portadores da deficiência androgênica do envelhecimento masculino, haja vista que com o envelhecimento os níveis de testosterona endógena tendem a diminuir e na literatura percebeu-se uma escassez de publicações científicas relacionadas à temática em questão.

Por conseguinte, Silva *et al.* (2021) recomendou o monitoramento do hematócrito no início da reposição de testosterona e anualmente durante o tratamento, visto que a eritrocitose é um evento adverso da TRT. Somado a isso, Baillargeon *et al.* (2015) constatou que apesar do risco de afecções cardiovasculares associadas à reposição de testosterona, uma vez que a eritrocitose induz um aumento do hematócrito, em consonância com um aumento da viscosidade sanguínea, agregação plaquetária e risco de desenvolver policitemia, há evidências de uma ação endotelial protetora desse andrógeno.

Reforçando os resultados anteriores, Fonseca *et al.* (2019) certificou-se que baixas concentrações de testosterona estão correlacionadas com o aumento da espessura da camada íntima da artéria carótida em indivíduos idosos, demonstrando uma ação endotelial protetora, de modo que o endotélio é conhecido por desempenhar um papel importante na regulação dos fatores da coagulação. Além disso, a testosterona também melhora o tônus vascular coronário e o limiar de isquemia. Gebera *et al.* (2002) associou evidências entre doenças tromboembólicas e infarto do miocárdio em homens com hipogonadismo, mediados por baixa atividade fibrinolítica, dessa forma a terapêutica de reposição androgênica possui potencial efeito promissor no tratamento das afecções cardiovasculares.

Nesse contexto, é de suma importância correlacionar os benefícios da reposição de testosterona na hemostasia de homens com hipogonadismo de aparecimento tardio com a redução de doenças cardiovasculares. Por conseguinte, Reis *et al.* (2003) constatou que o fibrinogênio é um fator de risco para o infarto agudo do miocárdio, visto que o infarto geralmente é consequência de um evento trombótico.



Somando a isso, Hank et al. (2002) associou a deficiência androgênica do envelhecimento masculino tardio ao aumento de doenças cardiovasculares devido à baixa atividade fibrinolítica, visto que esse sistema é responsável pela ativação do t-PA (Ativador de Plasminogênio Tecidual) e seu inibidor fisiológico PAI-1 (Inibidor do Ativador de Plasminogênio). Somado a isso, Ganti et al. (2002) concluiu que aumentos nos níveis plasmáticos e atividades do PAI-1 são atualmente considerados um fator de risco para doenças cardiovasculares, haja visto a inibição da quebra do plasminogênio em plasmina e consequente falha na degradação do coágulo de fibrina. O estudo de Jin et al. (2007) constatou que a reposição de testosterona possui ação benéfica sobre a hemostasia, tanto sobre o sistema fibrinolítico, quanto na expressão do inibidor do fator tecidual (TFPI), sendo capaz de reduzir a formação de trombos, além de regular os fatores da coagulação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entre os principais resultados apresentados nesse artigo, observou-se que a terapia com a reposição de testosterona possui ação endotelial protetora, aumentando a atividade do sistema fibrinolítico e atividade da antitrombina III, responsáveis pela dissolução e neutralização do coágulo. Por conseguinte, a TRT apresenta benefícios na hemostasia de homens portadores da deficiência androgênica do envelhecimento masculino, uma vez que a baixa atividade fibrinolítica está associada a doenças tromboembólicas e doenças cardiovasculares. No entanto, a eritrocitose é um evento adverso da terapia e pacientes que desejam realizar a TRT, necessitam de monitoramento do hematócrito, mantendo-o abaixo de 50% ou 54% para evitar a realização de sangrias. (SILVA et al., 2021).

Nesse contexto a DAEM é uma condição médica que afeta a saúde do homem e sua vida sexual, diante disso a reposição de testosterona tem como objetivo retomar os níveis de testosterona fisiológicos, a fim de diminuir os sinais e sintomas, além de conferir uma qualidade de vida, uma vez que oferece benefícios a hemostasia desses homens como a expressão de inibidor de via de ativador de fator tecidual (TFPI), sendo capaz de reduzir a formação de trombos e consequentemente diminuir o risco de doenças cardiovasculares (JIN et al., 2007).



REFERÊNCIAS

BAILLARGEON, Jacques et al. Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy. In: **Mayo Clinic Proceedings. Elsevier**, 2015.

BECHER, E, Torres LO, Glina S. Contraindicações para a reposição de testosterona na Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino. Consenso Latino-Americano sobre DAEM. **Sociedade Latinoamericana de Medicina Sexual**. Sao Paulo: Planmark, 2013

BERGER, Markus et al. Hemostasia: uma breve revisão. **Revista Caderno Pedagógico**, v. 11, n. 1, 2014.

BRODIN, Ellen et al. Testosterone, hemostasis, and cardiovascular diseases in men. In: Seminars in thrombosis and hemostasis. **Thieme Medical Publishers**, 2011.

FONSECA, Guilherme Wesley Peixoto da et al. Testosterona e doença cardiovascular: do tratamento ao uso abusivo. **Rev. Soc. Cardiol.** Estado de São Paulo, p. 393-399, 2019.

GANTI, Apar Kishor; POTTI, Anil; YEGNANARAYAN, Radha. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 levels in acute myocardial infarction. **Pathophysiology of haemostasis and thrombosis**, v. 32, n. 2, p. 80-84, 2002.

GEBARA, Otavio CE et al. Efeitos cardiovasculares da testosterona. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 79, n. 6, p. 644-649, 2002.

GUYTON, Arthur C.; HALL, Jhon E. Guyton e Hall fundamentos da fisiologia. 13. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2017.

HAK, AE, Witteman, JC, de Jong, FH, Geerlings, MI, Hofman, A., e Pols, HA . Baixos níveis de andrógenos endógenos aumentam o risco de aterosclerose em homens idosos: The Rotterdam Study. **J. Clin. Endocrinol.** 2002.

HAYWARD, Christopher S.; KELLY, Raymond P.; COLLINS, Peter. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. **Cardiovascular research**, v. 46, n. 1, p. 28-49, 2000.



JIN, Hong et al. Physiological testosterone stimulates tissue plasminogen activator and tissue factor pathway inhibitor and inhibits plasminogen activator inhibitor type 1 release in endothelial cells. **Biochemistry and cell biology**, v. 85, n. 2, p. 246-251, 2007.

LORENZI, Therezinha Ferreira. Atlas de Hematologia: clínica hematológica ilustrada. São Paulo: **Guanabara Koogan**, p.684, 2005.

MALKIN, C. J. et al. Testosterone as a protective factor against atherosclerosis--immunomodulation and influence upon plaque development and stability. *The Journal of endocrinology*, v. 178, n. 3, p. 373-380, 2003.

PUGH, Peter J. et al. Os níveis de testosterona biodisponível caem agudamente após infarto do miocárdio em homens: associação com fatores fibrinolíticos. **Pesquisa endócrina**, v. 28, n. 3, pág. 161-173, 2002.

REIS, Christiane Vieira et al. Avaliação de coagulação, fibrinólise e proteína C em pacientes de risco e com doenças coronarianas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 1, p. 07-13, 2003.

SHORES, Molly M. et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 6, p. 2050-2058, 2012.

SILVA, Kassio Rios; LINARTEVICH, Vagner Fagnani. DEFICIÊNCIA ANDROGÊNICA DO ENVELHECIMENTO MASCULINO E A REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA. **Fag Journal Of Health (Fjh)**, Cascavel, v. 3, n. 1, p. 84-89, 2 mar. 2021.

TSAMETIS, Christos P.; ISIDORI, Andrea M. Testosterone replacement therapy: for whom, when and how?. **Metabolism**, v. 86, p. 69-78, 2018.

WANG, Christina; SWERDLOFF, Ronald S.; IRANMANESH, Ali; DOBS, Adrian; SNYDER, Peter J.; CUNNINGHAM, Glenn; MATSUMOTO, Alvin M.; WEBER, Thomas; GROUP, Nancy Berman The Testosterone Gel Study. Transdermal Testosterone Gel Improves Sexual Function, Mood, Muscle Strength, and Body Composition Parameters in



Efeito da testosterona na hemostasia em portadores da deficiência androgênica do envelhecimento masculino

Santos *et. al.*

Hypogonadal Men1. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Washington, v. 85, n. 8, p. 2839-2853, 1 ago. 2000.