



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Terapêutica com Testosterona em Homens com Carcinoma da Próstata

Diogo Ivan Borges Rodrigues

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Dr. Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

Covilhã, maio de 2019

Dedicatória

Apesar de teres partido vives em todos nós.

E em todos nós, permanecerás guardado

Como o maior tesouro alguma vez encontrado.

Ao meu pai (*in memoriam*).

Agradecimentos

Ao meu pai (*in memoriam*), à minha mãe e ao meu irmão, pelo apoio incondicional e incentivo que me deram ao longo de toda a minha vida, pela educação e valores que me transmitiram e pelas armas que me proporcionaram para que pudesse alcançar os meus sonhos.

Ao Dr. Bruno por ter aceite ser o meu tutor, por todo o tempo que disponibilizou para que a realização deste trabalho fosse possível, e à forma profissional com que soube solucionar dúvidas e problemas que foram surgindo e transmitir as suas opiniões e críticas.

À Faculdade de Ciências da Saúde da UBI, por me ter acolhido desde o primeiro ano e por me ter proporcionado meios e condições que me permitissem realizar o meu sonho de ser Médico.

A todos os meus professores que me acompanharam desde jovem até agora à finalização do curso, que de alguma forma contribuíram para ser aquilo que sou hoje, exemplificando a ética e competência profissionais, a dedicação e o aprimoramento contínuos, pelo incentivo e oportunidade de aprendizagem.

A todos os meus amigos que, sempre do meu lado, me deram força e motivação que me ajudaram a concretizar todos os meus objetivos.

A toda a minha família, avós, tios e primos, que sempre me ajudaram e sempre mostraram orgulho em ter um membro na família futuro médico.

Aos amigos que a universidade me deu, que foram essenciais ao longo do curso, na ajuda e companheirismo que me proporcionaram. Certamente os levarei para a vida toda.

Resumo

Atualmente, o cancro da próstata constitui uma das neoplasias malignas mais frequentes e a quinta causa de morte no sexo masculino. A sua incidência tem vindo a aumentar devido ao seu diagnóstico cada vez mais precoce e aprimoramento das técnicas e métodos de diagnóstico e tratamento. É na área do tratamento que este trabalho se enquadra, nomeadamente no que diz respeito ao papel da testosterona. Desde que Huggins e Hodges demonstraram, em 1941, que a carga de doença do cancro da próstata metastizado aumentou através de injeção andrógena e diminuiu através castração cirúrgica ou injeção estrogénica, existem muitas preocupações relativamente ao uso de terapia com testosterona em homens com história de cancro da próstata ou com cancro da próstata ativo, existindo mesmo a ideia que dar testosterona a um homem com cancro da próstata seria como “deitar mais lenha na fogueira”. No entanto, este paradigma tem vindo a mudar. O que conceptualmente era uma contra-indicação absoluta, é, hoje em dia, suportado por um conjunto de estudos e evidências que validam o uso de testosterona no cancro da próstata, quer ativo quer pós tratamento potencialmente curativo.

No sentido de explorar a evidência atual acerca deste tema fiz esta revisão, onde foi resumida e analisada a mais variada literatura, nomeadamente artigos originais no banco de dados PubMed nos últimos 10 anos e ainda guidelines da Associação Europeia de Urologia (EAU) e Sociedade Europeia de Endocrinologia (ESE) referentes à utilização da testosterona em homens pós tratamento potencialmente curativo para cancro da próstata, nomeadamente prostatectomia radical, braquiterapia ou radioterapia externa ou outras modalidades de tratamento, como crioterapia e HIFU, assim como homens com cancro da próstata ativo, nomeadamente em vigilância ativa e ainda sob terapia com testosterona contínua e terapia bipolar androgénica, uma nova e promissora aplicação de testosterona no cancro da próstata. As evidências não são grandes o suficiente para concluir com grande certeza a segurança da terapia com testosterona nesta situação. No entanto, os estudos atuais permitem concluir que a mesma pode ser aplicada com segurança em homens com hipogonadismo e com cancro da próstata tratado, especialmente se doença de baixo risco ou mesmo aqueles que estão em vigilância ativa, e que a mesma não causa necessariamente um crescimento rápido e universal do tumor na maioria dos homens com cancro da próstata.

Palavras-chave: Cancro da próstata, testosterona, hipogonadismo, BAT, TRT.

Abstract

Currently, prostate cancer is one of the most frequent malignancies and the fifth leading cause of death in males. Its incidence has been expanding due to its increasingly early diagnosis and improvement in techniques and methods of diagnosis and treatment. It is in the area of treatment that this work fits, particularly in regard to the role of testosterone. Since Huggins and Hodges demonstrated in 1941 that the burden of metastatic prostate cancer disease has increased through androgenic injection and decreased through surgical castration or estrogenic injection, there are many concerns regarding the use of testosterone therapy in men with a history of prostate cancer or with active prostate cancer, there is even the idea that giving testosterone to a man with prostate cancer would be like "throwing more fuel into the fire." However, this paradigm has been changing. What was conceptually an absolute contraindication, is nowadays supported by a set of studies and evidences that validate the use of testosterone in prostate cancer, either active or potentially curative post-treatment.

In order to explore the current evidence on this topic, I reviewed this paper as well as summarized and analyzed the most varied literature, including original articles in the PubMed database in the last 10 years, as well as guidelines of the European Association of Urology (EAU) and the European Society Endocrinology (ESE) concerning the use of testosterone in men after potentially curative treatment for prostate cancer, namely radical prostatectomy, brachytherapy or external radiotherapy or other treatment modalities, such as cryotherapy and HIFU, as well as men with active prostate cancer, specifically in active surveillance and still under continuous testosterone therapy and androgenic bipolar therapy, a new and promising application of testosterone in prostate cancer. Evidence is not large enough to conclude with great certainty the safety of testosterone therapy in this situation. However, current studies allow the conclusion that it can be safely applied in men with hypogonadism and treated prostate cancer, especially if low-risk disease or even those under active surveillance, and that it does not necessarily cause rapid and universal tumor growth in the majority of men with prostate cancer.

Key words: Prostate cancer, testosterone, hypogonadism, BAT, TRT.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract.....	v
Índice	vi
Lista de figuras	vii
Lista de tabelas	viii
Lista de abreviaturas.....	ix
1.Introdução e contextualização.....	1
2.Metodologia	2
3. A Testosterona e os seus efeitos na próstata.....	3
3.1 Fisiologia	3
3.2 Testosterona e risco de Carcinoma da Próstata	4
3.3 Modelo de saturação	6
4. Terapêutica com Testosterona após tratamento potencialmente curativo	8
4.1 Terapêutica com Testosterona após Prostatectomia Radical (PR)	8
4.2 Terapêutica com Testosterona após Radioterapia	10
4.3 Terapêutica com Testosterona após outras modalidades de tratamento para o Carcinoma da Próstata.....	13
5. Homens com Carcinoma da Próstata ativo, sob qualquer tipo de terapêutica	14
5.1 Terapêutica com Testosterona em homens em vigilância ativa (<i>active surveillance</i>)... ..	14
5.2 Terapêutica com Testosterona contínua / Terapia bipolar androgénica (BAT).....	17
6. Discussão	21
7. Conclusão	23
8. Bibliografia	24

Lista de figuras

Fig.1 Modelo de Saturação	7
---------------------------------	---

Lista de tabelas

Tabela 1. Sumário dos estudos relativos à TRT em homens com CaP após prostatectomia radical.....	10
Tabela 2. Sumário dos estudos relativos à TRT em homens com CaP após radioterapia.....	12
Tabela 3. Sumário dos estudos relativos à TRT em homens com CaP em vigilância ativa.....	16
Tabela 4. Sumário dos estudos relativos ao tratamento com T contínua (em doses fisiológicas)	19
Tabela 5. Sumário dos estudos relativos ao tratamento com BAT.....	20

Lista de abreviaturas

AR - Recetor de androgénios

BAT - Terapia androgénica bipolar

CaP - Cancro da Próstata

CPRC - Cancro da próstata resistente à castração

DHT - Diidrotestosterona

EAU - *European Association of Urology*

EBRT - Radioterapia externa (*external beam radiation therapy*)

ESE - European Society of Endocrinology

HIFU - Ultrassom focalizado de alta intensidade (*high-intensity focused ultrasound*)

OR - *Odds ratio*

PR - Prostatectomia radical

PSA - Antígeno prostático específico

SHBG - Globulina de ligação das hormonas sexuais (*Sex hormone-binding globulin*)

T - Testosterona

TRT - Terapia de reposição de testosterona

5-AR - 5- α redutase

1. Introdução e contextualização

A incidência do cancro da próstata (CaP) tem aumentado nas últimas décadas, estimando-se que exista quase 1,3 milhões de novos casos e 359.000 mortes associadas em todo o mundo no ano de 2018, constituindo assim o segundo cancro mais frequente e a quinta principal causa de morte por cancro em homens. No entanto, as taxas de mortalidade têm diminuído, muito provavelmente devido ao diagnóstico precoce assim como aos avanços no tratamento, com exceção de alguns países em desenvolvimento, onde tem vindo a aumentar. (1)

Sendo na sua maioria adenocarcinomas, são vários os fatores de risco associados ao CaP, nomeadamente: a idade, raro em idades inferiores a 40, aumenta significativamente a partir dos 50, a maioria após os 65; etnia, mais prevalente na raça negra; história familiar, risco 2 a 5 vezes superior nos homens com um familiar em 1º grau atingido pela doença; alimentação, nomeadamente ingestão excessiva de gorduras; e outros fatores eventuais, tais como a obesidade, o sedentarismo, o tabagismo, as doenças sexualmente transmissíveis. (2,3)

Em homens saudáveis, a testosterona androgénica (T) e seu derivado diidrotestosterona (DHT) são essenciais para a sobrevivência e função da próstata (4), para além de desempenhar um papel importante na fisiologia masculina, na função sexual normal, características sexuais secundárias, massa corporal magra, parâmetros lipídicos, densidade óssea e imunomodulação. (5) Desde que, em 1941, Huggins e Hodges demonstraram que a carga de doença do CaP metastizado aumentou através de injeção andrógena e diminuiu através castração cirúrgica ou injeção estrogénica (6), o CaP é reconhecido como uma *hormone-dependent disease*.

De facto, evidências experimentais e clínicas implicam a testosterona na etiologia do CaP. Quase todos os tumores da próstata metastizados superexpressam o receptor androgénico, e a terapia de privação androgénica tem sido o tratamento de base na abordagem para muitos dos tumores da próstata. (7) Controversamente, embora tenha havido muita discussão e debate sobre o uso de testosterona após terapia do CaP, há um corpo emergente de evidências que apoiam o uso de testosterona para o tratamento de CaP. O mecanismo ainda não se encontra totalmente definido, no entanto níveis suprafisiológicos de testosterona inibem o crescimento do CaP *in vitro*, embora até recentemente não houvesse evidência que apoiasse a utilidade clínica. (5)

No seguimento do que foi dito anteriormente, surgiu então a ideia de fazer este trabalho, que tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica detalhada em relação a este tema e de acordo com a evidência atual tentar perceber de que forma pode ser adequado ou não administrar testosterona em doentes com CaP, não só por ser contraditório em relação ao que se pensou durante muito tempo relativamente à relação da T com o CaP mas também porque a administração de T acarreta alguns riscos, que vão desde um possível aumento do risco de doença cardiovascular até progressão do cancro ou recorrência. (5)

2. Metodologia

Para a realização desta monografia foi feita uma revisão de aproximadamente 50 artigos originais científicos em língua inglesa usando o banco de dados PubMed, referentes à utilização de testosterona em homens com história de cancro da próstata, tratado ou não, e quais as consequências, sucesso ou insucesso dessa terapia, utilizando várias palavras e expressões, a título de exemplo: *prostate cancer, testosterone therapy and prostate cancer, testosterone after treated prostate cancer, testosterone after radical prostatectomy, testosterone on untreated prostate cancer, bipolar androgen therapy, testosterone on active surveillance, testosterone and hypogonadism, testosterone replacement therapy*, entre outras. Para a selecção de artigos mais recentes, foi aplicada na pesquisa o filtro de 10 anos como limite de datas de publicação, ou seja, artigos publicados entre 2008 e 2018, para garantir uma informação atualizada. Através dos *sites* da Associação Europeia de Urologia (EAU), Sociedade Europeia de Endocrinologia e Associação Portuguesa de Urologia também foram avaliadas *guidelines* procurando recomendações actuais pelas diversas sociedades relativamente ao uso de testosterona em homens com cancro da próstata.

3. A Testosterona e os seus efeitos na próstata

3.1 Fisiologia

A testosterona é a principal hormona masculina responsável por regular a diferenciação sexual, produzindo características sexuais masculinas, espermatogénese e fertilidade, incluindo a descida testicular, aumento do pénis e dos testículos e aumento da libido. Está também envolvida na regulação das características masculinas secundárias, que inclui padrões capilares masculinos, alterações vocais e aprofundamento da voz, efeitos anabólicos, como surtos de crescimento na puberdade, através do aumento do crescimento tecidual na placa epifisária no início e eventual encerramento da placa mais tarde na puberdade, e crescimento de músculo esquelético, por estímulo da síntese de proteínas. Estimula ainda a eritropoiese, que resulta num maior hematócrito em homens *versus* mulheres. (8)

Os androgénios desempenham um papel crítico no desenvolvimento sexual masculino e na fisiologia da próstata. Os dois principais androgénios nos homens são a testosterona, produzida pelas células testiculares de Leydig, e a diidrotestosterona (DHT), produzida a partir da testosterona nos tecidos periféricos pela 5- α redutase (5-AR). (9)

A testosterona atua nas células epiteliais da próstata, difundindo-se através da membrana celular por um gradiente de concentração, onde é então convertida em DHT pela enzima 5- α redutase. Testosterona e DHT atuam nos receptores androgénicos. As duas principais propriedades de ligação a esses recetores incluem a afinidade do receptor e a concentração intracelular de androgénios. (10) Uma observação importante é que os AR têm uma capacidade de ligação finita para andrógeno. Foi demonstrado que a ligação máxima (saturação) na próstata humana, em cães e em ratos ocorre em baixas concentrações de androgénios, de 2 a 3 nM (aproximadamente 60 a 90 ng/dl). Uma vez que os AR estão saturados, maiores concentrações de androgénios não resultam em maior ligação androgénio-AR. (13)

A importância relativa da testosterona *versus* DHT parece ser específica do tecido: o DHT, que tem uma concentração cinco vezes maior na próstata (12), desempenha um papel primário na próstata (principal regulador do crescimento, diferenciação e função da célula prostática), no couro cabeludo, na diferenciação genital e nos corpos cavernosos, e a testosterona, enquanto principal androgénio circulante (12) parece ter efeito dominante na espermatogénese, músculos e ossos. Os efeitos mais consistentes da testosterona e DHT na próstata são mostrados por próstatas pouco desenvolvidas em homens com deficiência congénita de 5-AR e uma redução no volume da próstata e produção de PSA em homens que estão a usar medicamentos que inibem a 5-AR, como finasterida ou dutasteride. (11)

3.2 Testosterona e risco de Carcinoma da Próstata

Durante muito tempo foi universalmente aceite que altas concentrações de T, ocorrendo naturalmente ou por terapia com T, eram responsáveis pelo desenvolvimento de CaP e pelo seu rápido crescimento, e que baixas concentrações de T eram protetoras contra o desenvolvimento de CaP - hipótese androgénica (14), a qual mais tarde foi derrubada após vários estudos terem demonstrado que, mesmo homens com baixas concentrações de T, baixo nível de PSA e toque retal normal, poderiam ser portadores de CaP, o que permitia concluir que as baixas concentrações de T nem sempre eram protectoras contra o CaP.

A relação entre nível de testosterona e o CaP é complexa e está implicada em diferentes cenários clínicos na prática diária, no entanto na última década essa relação tem ficado melhor definida.

Atualmente ainda não existem muitos estudos prospectivos randomizados controlados que mostrem uma relação clara entre o uso de testosterona e o desenvolvimento de CaP. Em 2008, uma metanálise com 18 estudos propôs-se a estudar a relação entre hormonas sexuais endógenas, incluindo a testosterona, e o cancro da próstata. Estavam incluídos 3886 homens com CaP. Deste estudo concluiu-se que as concentrações de hormonas sexuais não estavam associadas com o risco de CaP. (15,20)

Em 2014, um outro estudo publicado pretendia também analisar a relação entre os níveis de testosterona e o risco de desenvolver CaP. Após uma pesquisa por 45 artigos, datados de até 20 anos até então, constatou-se que 18 relataram relação com níveis de testosterona baixos, 17 com níveis altos e 10 não encontraram relação. Daqui conclui-se que os resultados são conflitantes, também devido ao diferente design dos estudos, definições e metodologias. (16)

Em 2015, uma metanálise publicada na Medscape (17) dava conta que a testosterona, ocorrendo naturalmente ou como terapia de reposição, não causa cancro da próstata nem estimula o aumento dos níveis de PSA em homens. Para isso, foram inicialmente avaliados vários estudos que relatam dados sobre a associação entre testosterona endógena e CaP, que ao todo incluíam 5091 pacientes com CaP e 11.930 controlos. Daqui, o risco relativo para CaP no maior quantil de testosterona sérica, comparado com o mais baixo, foi de 0,98 (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,88 - 1,09), ou seja, não houve associação entre os níveis endógenos de testosterona e o risco de CaP.

Em segundo lugar, também foram avaliados 24 ensaios randomizados controlados por placebo sobre a terapia de reposição de testosterona para hipogonadismo sintomático:

- A diferença global nos níveis de PSA após o início da terapia de reposição de testosterona foi de 0,11 ng / mL (IC 95%, -0,23 a 0,46), o que não foi estatisticamente significativo;

Terapêutica com Testosterona em Homens com Carcinoma da Próstata

- Quando a análise foi restrita a um subgrupo de 11 estudos que usaram terapia de reposição de testosterona transdérmica, a diferença global nos níveis de PSA foi de 0,23 ng / mL (IC 95%, -0,53 a 0,99), o que, novamente, não foi estatisticamente significativo;
- O risco relativo para CaP como efeito adverso da terapia de reposição de testosterona foi de 0,94 (IC 95%, 0,37 - 2,40) e, portanto, não foi estatisticamente significante.

Posto isto, daqui também se pode concluir que a terapia de reposição de testosterona em homens com hipogonadismo sintomático não pareceu aumentar os níveis de PSA nem o risco de vir a desenvolver CaP.

Em 2017, uma notícia publicada no MedicalNewsToday (18) anunciava que novas pesquisas sugerem que homens com níveis anormalmente baixos de testosterona são menos propensos a desenvolver CaP ao longo da vida. Para isto, foram examinados 20 estudos prospectivos que incluíam mais de 19.000 homens, destes 6.933 tinham CaP e 12.088 controles saudáveis. Estes foram agrupados em 10 grupos, desde aqueles com níveis de testosterona sérica mais baixos até aqueles com níveis de testosterona sérica mais elevados. Depois de calculado o risco de CaP em cada grupo, a conclusão foi a seguinte:

- Os homens do grupo de níveis sanguíneos de testosterona mais baixos tinham uma probabilidade 20% menor de desenvolver CaP;
- Se esses mesmos homens (do grupo de níveis sanguíneos de testosterona mais baixos) viessem a desenvolver CaP mais tarde, teriam 65% mais de probabilidade de vir a ter uma forma mais agressiva da doença;
- Nos outros 9 grupos de níveis variados de testosterona não foi encontrada nenhuma associação com o risco de CaP.

Também em 2017, um artigo de revisão (19), que incluía um número significativo de estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos) que investigaram a associação de testosterona endógena com o CaP, mostrava que essa associação não era estatisticamente significativa. Por outro lado, dos estudos que categorizaram a testosterona total endógena (alta *versus* baixa) e investigaram a sua relação com o CaP, parecia haver mais aqueles que dão conta de um risco reduzido de CaP, em vez de aumentado, entre homens com níveis elevados de testosterona total em comparação com aqueles com níveis baixos. Neste mesmo artigo, os estudos que falavam sobre a associação entre a terapia com testosterona e risco de CaP permitiram concluir que houve uma redução não significativa do risco de CaP. O pressuposto de que altos níveis de testosterona ou que o uso de TRT aumentam o risco de CaP não parece ser suportado pela literatura existente e por muitos estudos que já foram realizados. (21)

Em 2018, um artigo relativo a baixas concentrações de testosterona livre e risco de CaP (7), onde foram analisados 20 estudos prospectivos, que incluíam 6933 casos de CaP e 12 088 controles, permitiu concluir que os homens com o décimo mais baixo de concentração de

testosterona livre tiveram um menor risco de CaP (OR = 0,77, intervalo de confiança de 95% [IC] 0,69-0,86; $p < 0,001$) em comparação com homens com concentrações mais altas (2 a 10 décimos da distribuição).

Ainda hoje não existem estudos suficientes que mostrem de forma clara e consistente a relação entre os níveis de testosterona, endógena ou exógena, e o risco de desenvolver CaP, havendo muitos resultados conflitantes.

3.3 Modelo de saturação

Ao longo dos últimos anos, a ideia de que a testosterona causa directamente o crescimento do CaP foi desafiado pelo modelo de saturação. (22) Pela primeira vez, em 1981, *Fowler e Whitmore* concluíram que os níveis normais de testosterona no soro podem não estar correlacionados com o crescimento máximo do CaP e que esse crescimento varia apenas com androgénios a níveis subfisiológicos. (23) Este modelo veio explicar a segurança do tratamento com testosterona em homens com CaP. (24)

Durante décadas, presumiu-se que o aumento das concentrações séricas de androgénio aumentaria o crescimento do CaP (25), contudo, o modelo de saturação (proposto pela primeira vez em 2006 por *Morgentaler*) - ver figura 1 - propõe que uma diminuição da testosterona sérica abaixo do limiar máximo de ligação ao receptor androgénico na próstata pode causar mudanças substanciais na biologia, mas quando os recetores estiverem saturados, qualquer testosterona adicional resulta numa estimulação insignificante do receptor de andrógeno. (10) Por outras palavras, existe um limite para a capacidade de estimulação da próstata por parte dos andrógenos, seja ela benigna ou maligna. (25) No tecido da próstata humana, constatou-se que os recetores ficam saturados em aproximadamente 120 ng/dL (4 nmol/l) *in vitro* e 240 ng dL in (8 nmol/l) *in vivo* (10,11,20,23), diferença essa que pode ser explicada por interações que ocorrem *in vivo* com outras moléculas, como por exemplo com a SHBG, ou ainda outros mecanismos fisiológicos que ocorrem a nível local, nomeadamente mecanismos reguladores que podem explicar por exemplo as diferenças entre a concentração de T sérica e a T intraprostática (11), diferença essa que foi constatada num estudo randomizado, em 2006, onde se verificou que injeções intramusculares de T durante 6 meses não levaram a grande alteração dos valores de DHT e de T intraprostáticos, embora a grande mudança de concentração sérica de T (11,20,26), ou seja, não existiu nenhum efeito na histologia do tecido prostático, nos biomarcadores teciduais, na expressão genética, na incidência de cancro nem na severidade. (27)

Existem vários estudos que apoiam este modelo, a título de exemplo:

- *Morgentaler et al.* publicou em estudo em 2014 envolvendo 274 homens com hipogonadismo. O tratamento com T foi associado a um pequeno aumento no valor de

PSA, de significado clínico questionável. Os fatores que predizem aumentos maiores de PSA incluíram idade ≥ 60 anos, T de base ≤ 250 ng / dL e %fPSA $< 20\%$. Homens com T > 250 ng / dL e com idade < 60 anos demonstraram alteração mínima ou ausente do valor de PSA; (28)

- *Bologna et al.* descobriram que a taxa de crescimento de células prostáticas apenas aumentou nas menores concentrações de T ($0,001 \mu\text{M}$) e que em concentrações mais altas houve um efeito protetor modesto, mas estatisticamente insignificante; (23)
- Um outro estudo levado a cabo por *Khera et al.* envolvia 451 homens com hipogonadismo nos quais os níveis de PSA foram examinados após receberam terapia com reposição de testosterona. Foram divididos em dois grupos com base no nível de testosterona pré-tratamento ($>250\text{ng/dl}$ ou $<250\text{ng/dl}$). Apenas o subconjunto de indivíduos com nível de testosterona pré-tratamento <250 ng/dl teve nível de PSA relacionado com o nível de testosterona livre e total. Além disso, este grupo teve um aumento estatisticamente significativo de PSA após 12 meses de terapia com reposição de testosterona, o que não ocorreu no grupo com testosterona pré-tratamento >250 ng/dl. (29)

O modelo de saturação impõe assim uma mudança de conceitos. Se antes, a testosterona era considerada como "alimento para um tumor com fome", agora é considerada como "água para um tumor com sede". A diferença está no facto de que após a sede estar saciada, a água adicional servirá apenas como excesso. (25)

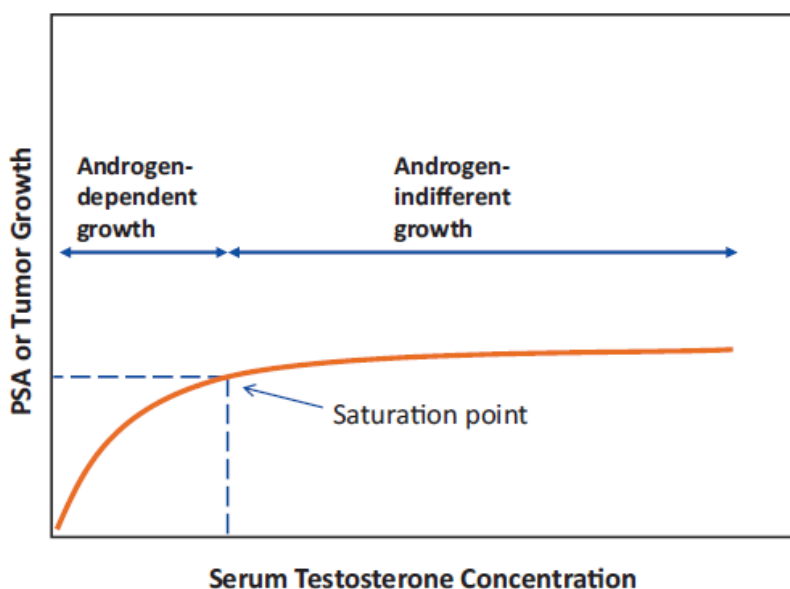


Figura 1. Modelo de saturação. Este modelo mostra que a testosterona tem um maior efeito no crescimento do CaP em níveis baixos de T do que em níveis altos. O CaP é muito sensível a alterações de T em baixas concentrações, mas não responde a alterações nas concentrações de T acima do ponto de saturação. (11)

4. Terapêutica com Testosterona após tratamento potencialmente curativo

Como já falado anteriormente, desde cedo se criou a ideia de que TRT em doentes com CaP é como “alimentar o fogo” (9), e a controvérsia em oferecer este tratamento ainda se mantém, muito em parte devido a essa ideia de que os androgénios podem estimular o crescimento do CaP (após Huggins e Hodges terem descoberto que a castração resultou na regressão de CaP metastático), o que causa algum receio em aplica-lo, mas também devido à falta de estudos que apoiem com clareza determinados dados e refutem outros, em vez de se chegarem a conclusões conflitantes.

O hipogonadismo, que se pode verificar em alguns doentes após tratamento potencialmente curativo para CaP, caracteriza-se por baixos níveis de T e sintomas de deficiência androgénica. Os seus sintomas (que incluem falta de libido, de energia, perda de massa muscular e massa óssea) podem ser atenuados através da TRT, em especial homens com história de CaP. (30)

Atualmente são vários os estudos, apresentados nos pontos que se seguem, que mostraram que a TRT em homens após o tratamento (potencialmente) curativo para o CaP, incluindo prostatectomia radical, braquiterapia, radioterapia e crioterapia, não foi associada ao aumento de taxas de recidivas, terapia de resgate e mortalidade.

4.1 Terapêutica com Testosterona após Prostatectomia Radical (PR)

No que ao tratamento do CaP diz respeito, a PR continua a ser o método terapêutico mais selecionado, principalmente se doença localizada. Os estudos mais recentes apoiam a conclusão que o uso de T em homens com história de CaP e PR é eficaz no tratamento do hipogonadismo, sem efeito significativo na recorrência nem na progressão do CaP.

Em 2009, um estudo levado a cabo por *Khera et al.* (31) tinha como principal objetivo avaliar as alterações nos valores de PSA e testosterona em pacientes com hipogonadismo em TRT após PR e também avaliar o impacto do score de Gleason patológico nos valores finais de PSA. Todos os homens em estudo foram previamente entrevistados. Os valores de PSA foram medidos antes da PR, após a PR e após a TRT. Os valores de T pré e pós tratamento também foram medidos. Foram identificados 57 homens, com idade média de 64 anos, como tendo iniciado TRT após PR, que receberam TRT numa média de 36 meses após PR. Os pacientes foram seguidos numa média de 13 meses após início da TRT, e os resultados deste estudo

evidenciaram que não houve aumento nos valores de PSA após o início da TRT e, portanto, nenhum paciente teve uma recorrência bioquímica de PSA.

Em 2013, um outro estudo realizado por *Pastuszak et al.* (30), tinha como objetivo avaliar a segurança e eficácia da testosterona em homens com hipogonadismo com CaP tratados com prostatectomia radical. Este estudo englobava 103 homens (25% de alto risco) com hipogonadismo com CaP tratados com TRT após PR (grupo de tratamento) e 49 homens sem hipogonadismo com CaP tratados com PR (grupo de controlo). Todos eles foram tratados com T e seguidos por mais de 36 meses. Após esse período de seguimento foi observado um aumento significativo do PSA no grupo de tratamento (quer alto risco quer baixo risco), enquanto o mesmo não foi observado no grupo de referência. Foram ainda observados 4 casos de recidiva do CaP no grupo de tratamento e 8 no grupo de controlo. Conclui-se assim que a terapia com testosterona é eficaz e não parece aumentar as taxas de recorrência de CaP, mesmo em homens com CaP de alto risco, embora tenha ocorrido aumento no PSA.

Em 2014, um estudo desenvolvido por *Marie Kühn et al.* (32) consistiu na distribuição de questionários aos 420 urologistas registados no estado alemão da Baviera relativos à sua experiência com TRT em pacientes com CaP tratado. Destes, 193 (46%) urologistas responderam ao questionário e facultaram a sua experiência com TRT em doentes com hipogonadismo após tratamento para o CaP. Daqui resultou informação completa relativamente a 32 pacientes, dos quais 26 (83%) receberam TRT após prostatectomia radical. Após seguimento, nenhum deste 26 pacientes tiveram recidiva bioquímica nem progressão da doença. Durante a TRT, o aumento médio do valor do PSA foi de 0,01 ng/ml (intervalo 0-0,11 ng/ml) após prostatectomia radical. Com estes dados, foi possível concluir que a terapia com testosterona não coloca os doentes em risco aumentado após tratamento curativo para o CaP.

Mais recentemente, em 2016, *Ory et al.* (33) desenvolveu um estudo no qual foram identificados 82 homens com hipogonadismo e com CaP que foram tratados com TRT. Destes, 22 foram tratados com prostatectomia radical. Durante o seguimento monitorizaram o PSA, testosterona, entre outros. Após monitorização média de 41 meses, entre estes pacientes, o PSA aumentou, mas em nenhum deles se verificou aumento do score de Gleason nem recidiva bioquímica do PSA. Estes dados suportam a hipótese de que a TRT pode ser aplicada com segurança em homens com hipogonadismo após tratamento potencialmente curativo para CaP.

Autores/ano	Nº de pacientes	PSA pré-TRT (ng/dL)	PSA pós-TRT (ng/dL)	Resultados	Referência
<i>Khera et al.</i> (2009)	57	0.005	0.005	Nenhum paciente teve recidiva bioquímica	(31)
<i>Pastuszak et al.</i> (2013)	103	0.004	0.007	Aumento estatisticamente significativo (mas não clinicamente) do PSA no grupo de tratamento; sem aumento no grupo de controlo	(30)
<i>Marie Kühn et al.</i> (2014)	26	-	-	Nenhum paciente teve recidiva bioquímica (aumento médio de 0.01ng/mL)	(32)
<i>Ory et al.</i> (2016)	22	-	-	Nenhum paciente teve recidiva bioquímica	(33)

Tabela 1: Sumário dos estudos relativos à TRT em homens com CaP após prostatectomia radical.

4.2 Terapêutica com Testosterona após Radioterapia

A relação entre terapia com testosterona no homem com CaP tratado com radioterapia, quer braquiterapia quer por radioterapia externa (EBRT - *external beam radiation therapy*) também foi estudada, daí resultando vários estudos que serão referidos de seguida.

Em 2007, em estudo retrospectivo levado a cabo por *Sarosdy et al.* seguiu um grupo de 31 homens submetidos a braquiterapia para tratamento definitivo de CaP localizado, sendo que 20 foram submetidos a braquiterapia isoladamente e 11 tratados com uma combinação de braquiterapia com radioterapia externa (EBRT), com um tempo médio de seguimento de 5 anos, com 4,5 anos em terapia com testosterona. A população do estudo incluiu 22 homens com Gleason 6 (n = 24), 6 homens com Gleason 7 e 3 homens com Gleason 8 ou 9. Aumentos transitórios no PSA foram observados em um paciente. Todos tiveram níveis de PSA <1 ng/ml no último seguimento, incluindo PSA <0,1 ng/mL em 23 pacientes (74,2%) e <0,5 ng / mL em 30 pacientes (96,7%). Nenhum paciente interrompeu a TTh por razões relacionadas com o CaP nem nenhum dos homens desenvolveu recorrência bioquímica. (5, 25, 38)

Já em 2009, *Morales et al.* publicaram um estudo onde eram descritos 5 homens com sinais e sintomas de hipogonadismo pós-tratamento de CaP localizado com EBRT, que receberam posteriormente tratamento com testosterona. A média do score de Gleason foi 7 (6-8), a média de PSA pré-EBRT foi 12,8 (3,8-28) e a média do PSA pré-TRT foi de 0,3 ng/mL (< 0,1 a 0,97). A duração do acompanhamento durante a TRT foi de 14,6 meses (6-27). Os níveis de testosterona antes da TRT foram de 5,2 nmol/L (1,1- 9,2); na última avaliação, os níveis foram de 17,6 nmol/L (8,5-32,4). Um dos cinco pacientes teve um aumento transitório no PSA, mas nenhum teve nível superior a 1,5 ng/mL. Todos os pacientes relataram melhoria significativa nas manifestações clínicas do hipogonadismo. Um paciente morreu de causa não relacionada com a neoplasia e um paciente suspendeu o tratamento em seis meses devido aos efeitos colaterais (cefaleias). Nenhum paciente teve recorrência clínica ou bioquímica do carcinoma prostático. (27, 29, 34, 37)

Em 2013, *Pastuszak et al.* acompanharam 13 homens com CaP, com risco predominantemente baixo e intermédio, tratados com terapia com testosterona após braquiterapia ou EBRT (3 homens tratados com braquiterapia, 10 com EBRT e 4 com EBRT combinada com braquiterapia). Quatro homens tiveram Gleason 6, 7 tiveram Gleason 7 e 2 homens tinham doença de Gleason 8. A média de idade no início do tratamento com testosterona foi de 68,0 (62,0-77,0) anos, testosterona inicial de 178,0 (88,0-263,5) ng/dl, testosterona livre 10,1 (5,7-15,0) pg/ml e PSA 0,30 (0,06-0,95) ng/ml. O acompanhamento médio após o início do tratamento com testosterona foi de 29,7 meses (variação de 2,3 a 67,3 meses), após o qual se registou um aumento significativo no valor médio de testosterona [368,0 (281,3-591,0) ng/dl, P = 0,012] sem aumento significativo do valor de PSA [0,66 (0,16-1,35) ng/ml, P = 0,35]. Este estudo permitiu concluir que a terapia com testosterona em homens com CaP após tratamento com radioterapia resultou num aumento dos níveis séricos de T e na melhoria dos sintomas de hipogonadismo, sem evidência de recorrência ou progressão do CaP. (25, 29, 36)

Um outro estudo publicado em 2014 por *Balbontin et al.* incluiu 20 homens tratados com terapia com testosterona após braquiterapia. Dezasseis homens tinham score de Gleason 6 ou inferior, 3 tinham Gleason 3 + 4 e 1 tinha score de Gleason 8. A média de concentração total de testosterona foi de 343 (200-592) ng/dl e 6,9 (2,1-9,7) ng/dl de testosterona livre. Houve uma diminuição no nível médio de PSA desde o início do estudo, de 0,7 ng/mL antes do início da terapia com testosterona, para 0,1 ng/mL no último seguimento (P <0,001), com um acompanhamento médio de 31 (12-48) meses. Não houve casos de progressão ou recorrência do CaP. (25, 27,39)

O maior estudo até ao momento foi o realizado por *Pastuszak et al.* em 2015. Este foi um estudo retrospectivo que analisou 98 homens com CaP tratados com radioterapia (braquiterapia ou EBRT) e que posteriormente fizeram tratamento com testosterona. Este grupo consistia predominantemente em CaP de risco baixo ou intermédio: 3 (3,1%) homens com score de Gleason 5, 44 (44,9%) homens com Gleason 6, 28 (28,6%) com Gleason 7, 7

Terapêutica com Testosterona em Homens com Carcinoma da Próstata

(7,1%) com Gleason 8 e 4 (4,1%) com tumores Gleason 9. Teve um acompanhamento médio de 40,8 meses (variação de 1,5 a 147). Os níveis basais de T foram 209 (152-263) ng / dL e PSA 0,08 (0,00-0,33) ng / mL. No geral, foi observado um aumento não significativo no PSA médio de 0,08 ng / mL no início para 0,09 ng / mL ($p = 0,05$). Entre os pacientes de alto risco, o PSA aumentou de 0,10 ng / mL para 0,36 ng / mL ($p = 0,018$). Seis (6,1%) dos homens deste estudo preencheram os critérios para recidiva bioquímica durante o período do estudo. Deste estudo conclui-se que a terapia com testosterona em homens após a radioterapia para CaP foi associado com um pequeno aumento no PSA sérico e uma baixa taxa de recidiva. (10, 20, 27, 35)

Autores/Ano	Tratamento	Nº de pacientes	PSA pré-TRT (ng/dL)	PSA pós-TRT (ng/dL)	Resultados	Referência
<i>Sarosdy et al.</i> (2007)	Braquiterapia ± EBRT	31	(5.3)	<1	Nenhuma recidiva ou progressão do CaP (PSA <1 em todos os pacientes)	(38)
<i>Morales et al.</i> (2009)	EBRT	5	<0.1 - 0.97	<0.1- 1.08	Um paciente teve um aumento transitório no PSA; nenhum apresentou aumento de PSA > 1,5 ng/ml	(37)
<i>Pastuszak et al.</i> (2013)	Braquiterapia ou EBRT	13	0.3	0.66	Nenhum aumento significativo do PSA nem recidiva de CaP	(36)
<i>Balbontin et al.</i> (2014)	Braquiterapia	20	0.7	0.1	Nenhum caso de progressão ou recorrência de CaP	(39)
<i>Pastuszak et al.</i> (2015)	Braquiterapia ou EBRT	98	0.08	0.09	Pequeno aumento do valor de PSA e baixa taxa de recidiva (6.1%)	(35)

Tabela 2: Sumário dos estudos relativos à TRT em homens com CaP após radioterapia.

4.3 Terapêutica com Testosterona após outras modalidades de tratamento para o Carcinoma da Próstata

Para além das terapias para o CaP já referidas acima, nomeadamente prostatectomia radical ou radioterapia (braquiterapia ou EBRT), existem outras modalidades de tratamento habitualmente menos utilizadas, como a crioterapia ou o ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU - *High-Intensity Focused Ultrasound*), e que por isso também praticamente não existem ainda estudos que descrevam a experiência do uso de terapia com testosterona para o CaP após crioterapia ou HIFU.

Um dos poucos estudos que refere essas duas terapias, no contexto a que se propõe esta monografia, foi desenvolvido recentemente, em 2016, já anteriormente citado, por *Ory et al.* (33) Neste estudo, onde foram identificados 82 homens com hipogonadismo e com CaP que foram tratados posteriormente com TRT, apenas 1 deles fez crioterapia e também apenas 1 recebeu tratamento com HIFU. A média de idade dos pacientes foi de 75,5 anos, com um acompanhamento médio de 41 meses. Foram monitorizados o PSA, testosterona, hemoglobina, recorrência bioquímica (BCR) e a velocidade do PSA (PSAV). Foi verificado um aumento nos níveis de testosterona ($p < 0,001$) e PSA ($p = 0,001$) em toda a coorte. Os dois pacientes que receberam HIFU e crioterapia tiveram aumento nos valores de PSA com respectivos PSAVs de 0,31 (baixo risco) e 0,8 (alto risco), o que pode querer representar recorrência bioquímica nos mesmos.

Um outro estudo, publicado em 2014 e desenvolvido por *Marie Kühn et al.* (32) também faz referência ao HIFU. O mesmo consistiu na distribuição de questionários pelos urologistas na Baviera ($n=420$) acerca da sua experiência com TRT em pacientes com CaP tratado. Destes, apenas 193 (46%) retornaram o questionário, sendo que dados completos apenas estavam disponíveis para 32 homens, dos quais apenas 2 (6%) receberam tratamento com HIFU. Após um seguimento médio de 39.8 meses desde o início de TRT, não foi observada nenhuma recorrência bioquímica.

Estes dados são insuficientes para concluir acerca da segurança da terapêutica com testosterona no CaP em homens que realizaram crioterapia ou HIFU, dada a pequena dimensão das amostras, pelo que mais estudos devem ser realizados no futuro.

5. Homens com Carcinoma da Próstata ativo, sob qualquer tipo de terapêutica

Até aos dias de hoje, poucos ou nenhuns ensaios controlados randomizados foram realizados com o propósito de verificar os efeitos da terapia com testosterona em homens com CaP ativo, estando eles sob vigilância ativa (AS) ou mesmo aqueles que não receberam tratamento para CaP. Dada a escassez de evidência nesta área, a TT deve ser aplicada com cautela nesta população.

5.1 Terapêutica com Testosterona em homens em vigilância ativa (*active surveillance*)

Nos últimos anos, o número de casos de homens com CaP que ficam em vigilância ativa tem aumentado dramaticamente, com taxas até 64% em algumas práticas urológicas. São muitos os benefícios que pesam na escolha desta prática, incluindo evitar o risco cirúrgico, a disfunção erétil e incontinência que são comuns após prostatectomia radical. (5)

Em 2011, *Morgentaler et al.* (42) publicaram um estudo que relatava a sua experiência com 13 homens com hipogonadismo sintomático com CaP não tratados que ficaram em vigilância ativa e que receberam terapia com testosterona. O seguimento médio foi de 2,5 anos, e todos eles foram submetidos a biópsias, com uma média de duas biópsias por paciente. Na biópsia inicial, 12 homens tinham score de Gleason 6 e um tinha Gleason 7 (3 + 4). A testosterona sérica média aumentou de 238 para 664 ng / dl. O PSA médio e o volume da próstata não se alteraram com a terapia com testosterona. Nenhuma progressão de CaP foi observada em nenhum homem, e nenhum CaP foi encontrado em 54% das biópsias de seguimento. Este estudo concluiu que a terapia com testosterona em homens com CaP não tratado não foi associada à progressão da neoplasia a curto e médio prazo. (5, 11)

Também em 2011, *Morales* (43) relatou a sua experiência com a terapia com testosterona em 7 pacientes com CaP não tratado, sendo que desses 7, 6 apresentavam doença de baixo risco e 1 apresentava doença de alto risco (score de Gleason 4+4). A velocidade do PSA foi utilizada como critério para descontinuar a terapia com testosterona, enquanto um retorno aos níveis mais baixos de PSA permitiu o reinício da mesma. Dois receberam testosterona intermitentemente. O nível mais baixo de PSA no início do estudo foi de 1,7 µg / L, enquanto o mais alto foi de 13,4 µg / L. Os pacientes foram avaliados trimestralmente. As respostas à terapia com testosterona foram variadas e imprevisíveis. Enquanto alguns homens mostraram pouca mudança após anos de tratamento, outros exibiram um aumento rápido e significativo nos níveis de PSA. Em outros, o uso de terapia intermitente resultou em mudanças síncronas

nos níveis de PSA. Embora um aumento no PSA em alguns homens fosse preocupante, nenhum resultado de biópsia de acompanhamento documentou progressão da doença. (20, 25, 27)

Embora o uso da terapia com testosterona em homens em vigilância ativa possa parecer aumentar os limites de segurança, vale a pena notar que baixas concentrações de testosterona livre foram consideradas um preditor independente de reclassificação da doença (isto é, progressão) (27) num estudo com 154 homens em protocolo de vigilância ativa. (44)

Um estudo retrospectivo apresentado em 2016 por *Ory et al.* (33) mostrou o resultado do seguimento de 82 homens com hipogonadismo com CaP tratados com terapia com testosterona, sendo que destes 82 homens, 8 estavam em vigilância ativa. Após um seguimento médio de 27 meses, nenhum desses 8 homens demonstrou progressão clínica ou patológica e nenhum seguir para tratamento definitivo do CaP. Dois destes pacientes tiveram de ser retirados da TT devido ao aumento do valor do PSA. No entanto, após a retirada da TT esses valores (PSA médio = 4,23 ng / ml) voltaram aos valores semelhantes pré-TT (PSA médio = 4,41 ng / ml, $p = 0,3$). (5, 10, 23)

Kacker et al. (40) relataram, em 2016, a sua experiência com o tratamento com testosterona numa coorte de homens com deficiência de testosterona em vigilância ativa para o CaP. Eles investigaram a taxa de progressão do CaP em 28 homens com hipogonadismo tratados com testosterona, em comparação com 96 homens não tratados. Após um seguimento médio de 38,9 e 42,4 meses para os grupos T e não-T, respectivamente, puderam concluir que as taxas de progressão demonstradas por biópsia foram semelhantes em ambos os grupos, pelo que essa progressão em homens em vigilância ativa parece não ter sido afetada pela terapia T ao longo dos 3 anos. (5, 12)

Em resumo, apesar dos dados limitados, a literatura disponível conclui que o tratamento com testosterona é seguro em homens sob vigilância ativa. No entanto, dada a falta de estudos prospectivos e randomizados, deve ter-se cautela ao iniciar esta terapêutica. (10)

Terapêutica com Testosterona em Homens com Carcinoma da Próstata

Autores/ano	Nº de pacientes	PSA pré-TRT (ng/dL)	PSA pós-TRT (ng/dL)	Resultados	Referência
<i>Morgentaler et al.</i> (2011)	13	5.5	3.6	Não foram observadas mudanças no PSA nem no volume prostático. Não se observou qualquer progressão de CaP.	(42)
<i>Morales</i> (2011)	7	5.66	-	Resposta variável do PSA em vários homens; sem biópsias durante acompanhamento; um homem foi submetido a PR	(43)
<i>Ory et al.</i> (2016)	8	3.9	5.2	Sem progressão clínica ou patológica, nenhum recebeu tratamento activo do CaP.	(33)
<i>Kacker et al.</i> (2016)	28 (grupo TT) + 96 (grupo não-TT)	3.29±2.50 [4.46±2.98]	1.02±2.65 (aumento no PSA) [0.22±2.87 (aumento no PSA)]	Ambos os grupos tiveram taxas de progressão de CaP comparáveis e comprovadas por biopsia	(40)

Tabela 3: Sumário dos estudos relativos à TRT em homens com CaP em vigilância ativa.

Um estudo publicado em 2016 por *Debruyne et al.* (41) analisou o Registro de Hipogonadismo em Homens (RHYME - *Registry of Hypogonadism in Men*), que é um registo multinacional de 999 homens hipogonádicos recém-diagnosticados, tratados e não tratados. O acompanhamento desses homens, durante 3 anos, incluía biópsias da próstata, PSA e níveis de testosterona. Setenta e cinco por cento (n = 750) dos homens neste estudo tinham diagnóstico de hipogonadismo e iniciaram tratamento com testosterona. Um total de 55 biópsias foi realizado por suspeita de CaP, e 12 biópsias não relacionadas com CaP. Os valores médios de PSA iniciais ajustados no grupo TT e no grupo não-TT eram respectivamente 0.68 e 0.88 ng/mL, enquanto que aos 24 meses eram de 1.01 e 0.86 ng/mL e não foram disponibilizados mais valores de PSA após os 24 meses. Os resultados mostraram que a proporção geral de biópsias positivas foi idêntica em homens sob tratamento (37,5%) em comparação àqueles que não receberam testosterona (37,0%). (10)

5.2 Terapêutica com Testosterona contínua / Terapia bipolar androgénica (BAT)

Desde há vários anos que a terapia de supressão hormonal representa o tratamento padrão para tratamento de CaP, sustentada pela ideia que elevar a T sérica causaria necessariamente um rápido crescimento de um CaP existente. No entanto, após exposição crónica a baixos níveis séricos de T, as células tumorais acabam por se adaptar, através de um processo designado *upregulation* dos recetores de androgénios (52), o que vai permitir progressão da doença. Estudos recentes mostram que doses suprafisiológicas de T podem inibir a progressão do CaP (53) ou levar à morte de células tumorais resistentes à castração.

Neste contexto, surge assim o conceito de terapia bipolar androgénica, que consiste em provocar flutuações nos níveis de testosterona séricos, desde mínimos muito baixos no período de privação de androgénios até máximos muito altos depois de receber injeções intramusculares de testosterona. Um CaP resistente à castração (CPRC), expressando altos níveis de recetores de androgénios, seria vulnerável à morte celular quando exposto a testosterona em níveis suprafisiológicos devido à incapacidade de degradar completamente os níveis elevados de recetores androgénicos. Testosterona suprafisiológica também pode induzir quebras no DNA letais em células de CaP cronicamente “carentes” de androgénios. Finalmente, por causa da natureza bipolar da terapia, as células de um CPRC que sobrevivam aos elevados níveis de testosterona devido aos baixos níveis de recetores de androgénios tornar-se-iam vulneráveis à morte quando repentinamente reexpostas a baixos níveis de testosterona durante o ciclo de tratamento. (45, 48, 49)

Em 2009, foi publicado um estudo *de Morris et al.* (46) que consistiu num ensaio clínico de fase 1 com o objetivo de determinar a segurança de altas doses de T em pacientes com CPRC. Estavam envolvidos 12 homens tratados com 5 mg de adesivo transdérmico de testosterona ou 1% de gel durante 1 semana, 1 mês ou até à progressão do cancro. Após uma mediana de 84 dias de terapia, um paciente apresentou uma redução > 50% no PSA e um desistiu devido a doença epidural, tratada com radiação. (5) O estudo concluiu que foi demonstrado que pacientes com CPRC podem ser tratados com segurança em ensaios clínicos usando T em doses suprafisiológicas.

Um outro estudo em 2009, semelhante ao anterior, realizado por *Szmulewitz et al.* (47), consistiu num ensaio clínico de fase 1 que tinha como objetivo determinar a toxicidade e viabilidade de um tratamento com testosterona precoce em CPRC. Para isso, 15 homens com uma média de PSA pré-tratamento de 11.1 ng/mL foram tratados com testosterona transdérmica em 2.5, 5.0 ou 7.5 mg/dia. Os níveis séricos de T aumentaram de concentrações de castração para concentrações médias de cerca de 300 ng/dL. Três homens (20%) demonstraram uma diminuição no PSA, com um tempo médio de progressão de 9 semanas. Não houve aumento nos *scores* de qualidade de vida. (5)

Em 2015, *Schweizer et al.* (45) trataram 16 homens com CPRC assintomáticos com T (400mg IM, dia 1 de 28) e etoposido (100 mg oral diariamente; dias 1 a 14 de 28). Após três ciclos, aqueles com declínio de PSA continuaram a monoterapia com T intermitente. Dos 16 homens, 7 tiveram redução no PSA e 5 tiveram regressão do CaP na imagem, depois de se ter dado início à BAT. Embora todos os homens tenham apresentado um aumento final do PSA, quatro homens permaneceram em BAT por ≥ 1 ano. Todos os pacientes demonstraram reduções do PSA ao receberem terapêutica de castração após BAT, sugerindo que a BAT também pode restaurar a sensibilidade às terapias de privação androgénica. Nenhum paciente piorou da dor devido ao CaP, nem houve outros eventos esqueléticos ou evidências de agravamento da obstrução urinária. (5, 49)

Um outro estudo de 2016 desenvolvido também por *Schweizer et al.* (51), envolveu 29 pacientes sem tratamento hormonal, com baixa carga metastática ou doença bioquimicamente recorrente que alcançaram PSA <4ng/dL após 6 meses sob terapêutica de privação androgénica e que foram tratados com ciclos alternados de 3 meses de BAT (administrados como injeções IM de 400 mg de cipionato ou enantato nos dias 1, 29 ou 57), seguido por 3 meses de apenas terapia de privação androgénica. Os 26 pacientes que completaram o estudo como planeado alcançaram um PSA abaixo de seu valor pré-tratamento, com 17/29 (59%) atingindo o objetivo primário de PSA <4 ng/dL após 18 meses, incluindo três pacientes que tiveram um PSA indetectável (<0,2 ng / mL) aos 18 meses. Dos 10 homens com doença mensurável, quatro respostas completas e quatro parciais foram observadas. Notavelmente, cinco dos sete pacientes que progrediram para CPRC no final do estudo responderam ao tratamento subsequente com anti-androgénio, sugerindo novamente que a BAT pode restaurar a sensibilidade à terapia de privação androgénica. O tratamento foi associado a uma melhoria favorável na qualidade de vida.

Recentemente, em 2017, *Teply et al.* (50) publicaram em estudo onde foram acompanhados 30 homens com CPRC que tinham progredido após tratamento com enzalutamida, um antagonista potente dos recetores androgénicos, e que passaram a receber BAT. Nove (30%) homens atingiram um declínio de 50% no PSA a partir do valor inicial e 50% dos pacientes atingiram uma resposta radiográfica objetiva. Vinte e nove pacientes completaram a BAT e 21 foram retratados com enzalutamida, dos quais 15 (52%) tiveram um declínio de PSA de 50%, no entanto, não houve respostas radiográficas. O estudo concluiu que a BAT é uma terapia segura que resultou em respostas em homens assintomáticos com CPRC e também com ressensibilização à enzalutamida na maioria dos pacientes submetidos a retratamento com o mesmo. (49)

A BAT é uma nova e promissora aplicação da terapêutica com testosterona no CaP. No entanto, existem ainda várias questões para as quais é preciso obter respostas de modo a poder implementar todo o potencial desta terapia: saber que modo terapêutico representa o regime de administração ótimo para inibição do crescimento tumoral (níveis suprafisiológicos

Terapêutica com Testosterona em Homens com Carcinoma da Próstata

de T, BAT ou níveis suprafisiológicos de T contínuos); que população irá beneficiar da terapia com níveis suprafisiológicos de T; se existe maneira de prolongar a resposta ao tratamento; quais os mecanismos de resistência, pois estes serão diversos em diferentes fenótipos tumorais. (53) Para isto, será necessário realizar mais ensaios no futuro de forma a poder individualizar a terapêutica aos subgrupos que dela possam beneficiar.

Autores/ano	Pacientes	Regime de tratamento	Resposta PSA / Resultados	Referência
<i>Morris et al.</i> (2009)	12 homens com CPRC	5 mg de T em adesivo transdérmico ou 1% de gel durante 1 semana, 1 mês ou até à progressão do cancro	Um paciente apresentou uma redução > 50% no PSA	(46)
<i>Szmulewitz et al.</i> (2009)	15 homens com CPRC com doença metastática mínima	T transdérmica, 2.5, 5.0 ou 7.5 mg/dia	3 homens (20%) demonstraram uma diminuição no PSA (maior decréscimo foi de 43%) 1 homem demonstrou progressão sintomática	(47)

Tabela 4: Sumário dos estudos relativos ao tratamento com T contínua (em doses fisiológicas).

Terapêutica com Testosterona em Homens com Carcinoma da Próstata

Autores/ano	Pacientes	Regime de tratamento	Resposta PSA / Resultados	Referência
<i>Schweizer et al.</i> (2015)	16 homens com CPRC assintomáticos com carga metastática baixa a moderada	T (400 mg IM dia 1 de 28) e etoposide (100 mg oral diariamente; dias 1 a 14 de 28)	7 tiveram redução no PSA e 5 tiveram regressão imagiológica do CaP; 2 saíram do estudo por toxicidade	(45)
<i>Schweizer et al.</i> (2016)	29 homens sem tratamento hormonal com baixa carga metastática ou doença bioquimicamente recorrente que alcançaram PSA <4 ng/dL após 6 meses de terapia de privação androgénica	Injeções IM de 400 mg de cipionato ou enantato nos dias 1, 29 ou 57	17 (59%) atingiram PSA <4 ng/dL após 18 meses; 4 de 10 pacientes avaliáveis tiveram resposta completa e 4 respostas parciais (80%); 3 homens retirados do estudo devido a possível progressão precoce	(51)
<i>Teply et al.</i> (2017)	30 homens com CPRC que progrediu após tratamento com enzalutamida	Alternância de ciclos de 3 meses de BAT (T 400 mg IM nos dias 1, 29 ou 57), seguido de 3 meses com privação androgénica apenas	9 (30%) alcançaram um declínio de ≥50% do valor inicial de PSA; 50% dos pacientes atingiram uma resposta radiográfica objetiva; 3 evoluíram sob critérios RECIST e 3 tiveram evolução não confirmada na cintigrafia óssea	(50)

Tabela 5: Sumário dos estudos relativos ao tratamento com BAT.

6. Discussão

Desde há muito que a relação entre T e CaP tem sido estudada, estando sempre subjacente o receio que a TRT estimule o crescimento ou exacerbe as manifestações do CaP. As evidências não são suficientes para concluir com grande nível de certeza acerca da segurança da aplicação de TRT em homens com CaP. No entanto, os estudos atuais permitem concluir que a mesma pode ser aplicada de forma segura em homens com hipogonadismo e com CaP tratado, especialmente se doença de baixo risco ou mesmo naqueles que estão sob vigilância ativa. O modelo de saturação permite-nos inferir que os androgénios têm uma capacidade finita de estimular as células do CaP, o que levou a uma mudança de paradigma e fez com que se começasse a utilizar T em homens com deficiência de T e história de CaP. Também os bons resultados obtidos nos estudos que utilizaram a BAT para tratamento do CaP metastático contribuíram para melhor compreendermos a biologia desta neoplasia, dando o mote de partida para um futuro onde esta se possa utilizar com grande segurança na maioria, se não todos, os homens com CaP ativo.

Uma clara discussão dos riscos e benefícios deve ser feita com qualquer paciente que inicia tratamento com testosterona para/após tratamento do CaP. O uso desta medicação aumentou drasticamente em parte devido aos seus benefícios conhecidos, de entre os quais a diminuição da mortalidade, a melhoria dos parâmetros lipídicos, a diminuição da gordura corporal e melhoria da função sexual. Os riscos do hipogonadismo também estão bem estabelecidos e incluem a reabsorção óssea, que pode levar à osteoporose e osteopenia; A TRT pode normalizar a densidade óssea, para além da possibilidade de ter importantes efeitos imunomoduladores, incluindo a regulação de neutrófilos e monócitos. (23) Potenciais riscos também foram identificados, tais como doença cardiovascular, policitemia, aumento do risco de apneia obstrutiva do sono (SAOS) ou um dos mais temidos e controversos, já amplamente discutido nesta tese, a exacerbação de um CaP. (56)

Atualmente, e apesar dos vários estudos já realizados que mostraram segurança na utilização do tratamento com testosterona em homens com histórico de CaP, ainda existe muita controvérsia na aplicação do mesmo, nomeadamente a quem aplicar e durante quanto tempo. (12). A Associação Europeia de Urologia (EAU) tem algumas diretrizes sobre o tratamento do hipogonadismo masculino (54), e nelas cita claramente que a TRT é contraindicada em homens com CaP avançado, mas pode ser aplicado com cautela em homens tratados com intenção curativa, com prostatectomia radical, braquiterapia ou radioterapia externa (EBRT). Neste contexto, é afirmado que “homens com hipogonadismo sintomático que foram tratados cirurgicamente para CaP localizado e que atualmente não apresentam evidência de doença ativa (ou seja, PSA mensurável, exame retal anormal, evidência de metástase óssea/visceral) podem ser considerados com cautela para o tratamento com testosterona. Nestes homens, o tratamento deve ser restrito àqueles com baixo risco de recidiva (ou seja, *score* de Gleason <8; estadió patológico pT1-2; PSA pré-operatório <10 ng/mL). É aconselhável que a terapia

não se inicie antes de 1 ano de acompanhamento após a cirurgia e os pacientes não apresentem recorrência de PSA.”

Também a Sociedade Europeia de Endocrinologia, numas *guidelines* de 2018 (55), não recomenda a terapia com T em homens com CaP, um nódulo ou endurecimento palpável da próstata, um valor de PSA > 4 ng/mL, um nível de PSA > 3 ng/mL combinado com alto risco de CaP (sem nova avaliação urológica) ou sintomas graves do trato urinário inferior (LUTS), entre outros, afirmando ainda que “estudos epidemiológicos prospetivos não encontraram associação significativa entre as concentrações de T e o risco de CaP, mas existem algumas inconsistências entre os estudos”. Acresce ainda que “a sinalização do receptor de androgénio desempenha um papel central na biologia do CaP” e que “a administração de T promove o crescimento de CaP metastático”, sendo que “a ablação de androgénio pode proporcionar benefícios para o CaP agressivo”, podendo assim concluir e recomendar “contra a suplementação de T em homens com CaP e sugerir a avaliação do risco de CaP antes do início do tratamento”.

Pessoalmente, considero que a terapia mais promissora e mais desafiante é sem dúvida a BAT, uma vez que para aplicar T em homens com CaP ativo é necessário entender muito bem os mecanismos que estão por detrás da resistência à castração por parte das células tumorais e qual o melhor *timing* para aplicar quer a T suprafisiológica quer iniciar um período de privação androgénica, e é aquela que de uma forma não invasiva pode tratar um CaP mantendo toda a estrutura anatómica intacta. No entanto, tal como a maioria das terapêuticas, esta também pode implicar efeitos adversos, daí que outro desafio passe também por saber que tipo de pacientes pode beneficiar mais da mesma. Para melhor responder a todas estas questões, mais ensaios clínicos que testem diferentes esquemas de dosagem, diferentes *timings* de alternância de esquema terapêutico e diferentes grupos de pacientes com estadios de doença diferentes são necessários para determinar se existem melhores modos de aplicar a BAT.

7. Conclusão

Assim se conclui que ainda hoje não existem estudos suficientes que mostrem de forma clara e consistente a relação entre os níveis de testosterona, endógena ou exógena, e o risco de desenvolvimento/progressão de CaP, havendo muitos resultados conflitantes. No entanto, sabemos atualmente que a terapêutica com T pode ser aplicada com segurança em homens com hipogonadismo e com cancro da próstata tratado ou mesmo aqueles que estão em vigilância ativa, e que a mesma não causa necessariamente um crescimento rápido e universal do CaP. Os vários estudos apresentados neste trabalho permitem concluir que a terapêutica com T foi eficaz em homens após prostatectomia radical, e não foi associada ao aumento de taxas de recorrência ou progressão de CaP após radioterapia ou até outras modalidades, como crioterapia ou HIUF, embora neste ultimo exemplo os dados ainda sejam insuficientes para concluir acerca da sua segurança dada a pequena dimensão das amostras. Quanto à TRT em homens em vigilância ativa ou aqueles que não receberam tratamento para CaP, os dados ainda são limitados, sendo no entanto possível concluir com os estudos atualmente existentes que o tratamento é seguro. No entanto, dada a escassez de evidência nesta área, a TT deve ser aplicada com cautela nesta população. A BAT é uma nova terapêutica com imenso potencial mas que necessita de mais estudo para que seja possível individualizar a mesma aos subgrupos que dela possam beneficiar. Torna-se assim evidente que serão necessários mais estudos e dados a longo prazo para que se possa mudar definitivamente o paradigma que existiu durante décadas e de que certa forma ainda persiste.

8. Bibliografia

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*.
2. American Cancer Society, Prostate Cancer Risk Factors. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
3. Associação Portuguesa de Urologia, Cancro da Próstata. Disponível em: http://www.apurologia.pt/publico/frameset.htm?http://www.apurologia.pt/publico/cancro_da_prostata.htm
4. Crawford, E. D., Heidenreich, A., Lawrentschuk, N., Tombal, B., Pompeo, A. C. L., Mendoza-Valdes, A., ... Klotz, L. (2018). Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*.
5. Rodriguez, K. M., Pastuszak, A. W., & Khera, M. (2018). The Role of Testosterone Therapy in the Setting of Prostate Cancer. *Current Urology Reports*, 19(8), 1-9.
6. Wallis, C. J. D., Krakowsky, Y., & Finelli, A. (2018). Low Testosterone and Prostate Cancer: Is the Protection Real? *European Urology*, 74(5), 595-596.
7. Watts, E. L., Appleby, P. N., Perez-Cornago, A., Bueno-de-Mesquita, H. B., Chan, J. M., Chen, C., ... Travis, R. C. (2018). Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *European Urology*, 74(5), 585-594.
8. Nassar GN, Leslie SW. Physiology, Testosterone. [Updated 2018 Oct 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526128/>
9. Michaud, J. E., Billups, K. L., & Partin, A. W. (2015). Testosterone and prostate cancer: An evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. *Therapeutic Advances in Urology*, 7(6), 378-387.
10. Golla, V., & Kaplan, A. L. (2017). Testosterone Therapy on Active Surveillance and Following Definitive Treatment for Prostate Cancer. *Current Urology Reports*, 18(7), 1-7.
11. Khera, M., Crawford, D., Morales, A., Salonia, A., & Morgentaler, A. (2014). A New Era of Testosterone and Prostate Cancer: From Physiology to Clinical Implications. *European Urology*, 65(1), 115-123.
12. Whalen, M. J. (2016). Testosterone Replacement Therapy in Men with Prostate Cancer. *J Urol Res*, 3(2).
13. Morgentaler, A. (2009). Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer: Scientific and Ethical Considerations. *Journal of Urology*, 181(3), 972-979.
14. Morgentaler, A., & Traish, A. (2018). The History of Testosterone and the Evolution of its Therapeutic Potential. *Sexual Medicine Reviews*.

15. Burgess, A., Shah, K., Hough, O., & Hynynen, K. (2016). Endogenous Sex Hormones and Prostate Cancer - collaborative analysis of 18 prospective studies, 15(5), 477-491.
16. Klap, J., Schmid, M., & Loughlin, K. R. (2015). The relationship between total testosterone levels and prostate cancer: A review of the continuing controversy. *Journal of Urology*, 193(2), 403-413.
17. Mulcahy, N. (2015). Meta-analysis: Testosterone Is Not a Risk for Prostate Cancer, But... MedScape. Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/844907>
18. Sandoiu, A. (2017). Men with low testosterone less likely to have prostate cancer. *MedicalNewsToday*. Disponível em: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/319990.php>
19. Lopez, D. S., Advani, S., Tsilidis, K. K., Wang, R., & Canfield, S. (2017). Endogenous and exogenous testosterone and prostate cancer: decreased-, increased- or null-risk? *Translational Andrology and Urology*, 6(3), 566-579.
20. Bell, M. A., Campbell, J. D., Joice, G., Sopko, N. A., & Burnett, A. L. (2018). Shifting the Paradigm of Testosterone Replacement Therapy in Prostate Cancer, 36(2), 103-109.
21. Selph, J. P., & Carson, C. C. (2013). Testosterone replacement therapy in men with prostate cancer: What is the evidence? *Sexual Medicine Reviews*, 1(3), 135-142.
22. Wilczynski, C., & Maywood, S. F. A. (2015). Testosterone Effects on the Prostate Gland: Review of Pathophysiology and considerations in Prostate Cancer, 1-5.
23. Soares, D. de F. G., Rhoden, E. L., & Morgentaler, A. (2017). Testosterone therapy and prostate cancer. *Testosterone: From Basic to Clinical Aspects*, 5(7), 285-297.
24. Morgentaler, A. (2017). Testosterone Therapy in a Man with Intermediate-risk Prostate Cancer: Pro. *European Urology Focus*, 3(4-5), 316-318.
25. Morgentaler, A., & Conners, W. (2015). Testosterone therapy in men with prostate cancer: literature review, clinical experience, and recommendations. *Asian Journal of Andrology*, 17(2), 206.
26. Loughlin, K. R. (2018). Serum Testosterone Levels and Prostate Cancer Risk: A Single Post-Hoc Testosterone Measurement is not Informative. *The Journal of Urology*.
27. Whalen, M. J. (2016). Testosterone Replacement Therapy in Men with Prostate Cancer. *J Urol Res*, 3(2), 894-903.
28. Morgentaler, A., Benesh, J. A., Denes, B. S., Kan-Dobrosky, N., Harb, D., & Miller, M. G. (2014). Factors influencing prostate-specific antigen response among men treated with testosterone therapy for 6 months. *Journal of Sexual Medicine*, 11(11), 2818-2825.
29. Barqawi, A., & Crawford, E. D. (2006). Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer. Is there a link? *International Journal of Impotence Research*, 18(4), 323-328.

30. Pastuszak, A. W., Pearlman, A. M., Lai, W. S., Godoy, G., Sathymoorthy, K., Liu, J. S., ... Khera, M. (2013). Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *Journal of Urology*, 190(2), 639-644.
31. Khera, M., Grober, E. D., Najari, B., Colen, J. S., Mohamed, O., Lamb, D. J., & Lipshultz, L. I. (2009). Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *Journal of Sexual Medicine*, 6(4), 1165-1170.
32. Kühn, C. M., Strasser, H., Romming, A., Wullich, B., & Goebell, P. J. (2015). Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men Following Prostate Cancer Treatment: A Questionnaire-Based Retrospective Study among Urologists in Bavaria, Germany. *Urologia Internationalis*, 95(2), 153-159.
33. Ory, J., Flannigan, R., Lundeen, C., Huang, J. G., Pommerville, P., & Goldenberg, S. L. (2016). Testosterone Therapy in Patients with Treated and Untreated Prostate Cancer: Impact on Oncologic Outcomes. *Journal of Urology*, 196(4), 1082-1089.
34. Rhoden, E. L. (2009). Câncer de próstata e testosterona: riscos e controvérsias, (2).
35. Pastuszak, A. W., Khanna, A., Badhiwala, N., Morgentaler, A., Hult, M., Connors, W. P., ... Khera, M. (2015). Testosterone Therapy after Radiation Therapy for Low, Intermediate and High Risk Prostate Cancer. *Journal of Urology*, 194(5), 1271-1276.
36. Pastuszak, A. W., Pearlman, A. M., Godoy, G., Miles, B. J., Lipshultz, L. I., & Khera, M. (2013). Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation. *International Journal of Impotence Research*, 25(1), 24-28.
37. Morales, A., Black, A. M., & Emerson, L. E. (2009). Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: Preliminary observations. *BJU International*, 103(1), 62-64.
38. Sarosdy, M. F. (2007). Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer*, 109(3), 536-541.
39. Balbontin, F. G., Moreno, S. A., Bley, E., Chacon, R., Silva, A., & Morgentaler, A. (2014). Long-acting testosterone injections for treatment of testosterone deficiency after brachytherapy for prostate cancer. *BJU International*, 114(1), 125-130.
40. Kacker, R., Hult, M., San Francisco, I., Connors, W., Rojas, P., Dewolf, W., & Morgentaler, A. (2016). Can testosterone therapy be offered to men on active surveillance for prostate cancer? Preliminary results. *Asian Journal of Andrology*, 18(1), 16.
41. Debruyne, F. M. J., Behre, H. M., Roehrborn, C. G., Maggi, M., Wu, F. C. W., Schröder, F. H., ... Jockenhoevel, F. (2017). Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. *BJU International*, 119(2), 216-224.
42. Morgentaler, A., Lipshultz, L. I., Bennett, R., Sweeney, M., Avila, D., & Khera, M. (2011). Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *Journal of Urology*, 185(4), 1256-1260.

43. Morales, A. (2011). Effect of testosterone administration to men with prostate cancer is unpredictable: A word of caution and suggestions for a registry. *BJU International*, 107(9), 1369-1373.
44. San Francisco, I. F., Rojas, P. A., Dewolf, W. C., & Morgentaler, A. (2014). Low free testosterone levels predict disease reclassification in men with prostate cancer undergoing active surveillance. *BJU International*, 114(2), 229-235.
45. Schweizer, M. T., Antonarakis, E. S., Wang, H., Ajiboye, A. S., Spitz, A., Cao, H., ... Denmeade, S. R. (2015). Effect of bipolar androgen therapy for asymptomatic men with castration-resistant prostate cancer : Results from a pilot clinical study.
46. Morris, M. J., Huang, D., Kelly, W. K., Slovin, S. F., Stephenson, R. D., Eicher, C., ... Scher, H. I. (2009). Platinum Priority - Prostate Cancer Phase 1 Trial of High-Dose Exogenous Testosterone in Patients with Castration-Resistant Metastatic Prostate, 56, 237-244.
47. Szmulewitz, R., Mohile, S., Posadas, E., Kunnavakkam, R., Karrison, T., Manchen, E., & Stadler, W. M. (2009). A Randomized Phase 1 Study of Testosterone Replacement for Patients with Low-Risk Castration-Resistant Prostate Cancer, 56, 97-104.
48. Denmeade, S. R. (2018). Bipolar Androgen Therapy in the Treatment of Prostate Cancer, 16(6), 408-411.
49. Mohammad, O. S., Nyquist, M. D., Schweizer, M. T., Balk, S. P., Corey, E., Plymate, S., ... Mostaghel, E. A. (n.d.). Supraphysiologic Testosterone Therapy in the Treatment of Prostate Cancer : Models , Mechanisms and Questions.
50. Teply, B. A., Wang, H., Lubner, B., Sullivan, R., Rifkind, I., Bruns, A., ... Denmeade, S. R. (2017). Articles Bipolar androgen therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after progression on enzalutamide : an open-label , phase 2 , multicohort study. *Lancet Oncology*, 2045(17), 1-11.
51. Schweizer, M. T., Wang, H., Lubner, B., Nadal, R., Spitz, A., Rosen, D. M., ... Denmeade, S. R. (2016). Bipolar Androgen Therapy for Men With Androgen Ablation Na € 1 ve Prostate Cancer : Results From the Phase II BATMAN Study, (May).
52. Schweizer, M. T., Antonarakis, E. S., & Denmeade, S. R. (2017). Bipolar Androgen Therapy : A Paradoxical Approach for the Treatment of Castration-resistant Prostate Cancer. *European Urology*, 72(3), 323-325.
53. Lam, H., & Corey, E. (2018). Supraphysiological Testosterone Therapy as Treatment for Castration-Resistant Prostate Cancer, 8(May), 8-11.
54. European Association of Urology, Male Hypogonadism. Disponível em: <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/#1>
55. Bhasin, S., Brito, J. P., Cunningham, G. R., Hayes, F. J., Hodis, H. N., Matsumoto, A. M., ... Yialamas, M. A. (2018). CL IN IC A L Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism : An Endocrine Society * Clinical Practice Guideline, 103(May), 1715-1744.

56. Osterberg, E. C., Bernie, A. M., & Ramasamy, R. (2014). Risks of testosterone replacement therapy in men. *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India*, 30(1), 2-7.