

**KIM SAMPAIO DE LACERDA MILESKI**

**ESTUDO DA APTIDÃO FÍSICA RELACIONADA À SAÚDE EM  
PORTADORES DE HIPOGONADISMO MASCULINO CONGÊNITO**

**BRASÍLIA – DISTRITO FEDERAL, 2013**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**KIM SAMPAIO DE LACERDA MILESKI**

**ESTUDO DA APTIDÃO FÍSICA RELACIONADA À SAÚDE EM PORTADORES DE  
HIPOGONADISMO MASCULINO CONGÊNITO**

**Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da  
Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.**

**Orientadora: Adriana Lofrano Alves Porto  
Co-Orientador: Luiz Guilherme Grossi Porto**

**BRASÍLIA – DISTRITO FEDERAL**

**2013**

**KIM SAMPAIO DE LACERDA MILESKI**

**ESTUDO DA APTIDÃO FÍSICA RELACIONADA À SAÚDE EM PORTADORES DE  
HIPOGONADISMO MASCULINO CONGÊNITO**

**Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do título de Mestre em Ciências  
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.**

**Aprovado em 10 de junho de 2013.**

**BANCA EXAMINADORA**

**Adriana Lofrano Alves Porto  
Universidade de Brasília**

**Angélica Amorim Amato  
Universidade de Brasília**

**Keila Elizabeth Fontana  
Universidade de Brasília**

*Dedico este trabalho a todos os pacientes em tratamento no Ambulatório de Endocrinologia das Gônadas e Adrenais do Hospital Universitário de Brasília. Isto é uma pequena demonstração da preocupação dos mais variados profissionais com a melhoria da saúde e qualidade de vida de todos vocês. Acredito que precisa estar claro que o objetivo de toda pesquisa é a construção do conhecimento em prol daqueles que necessitam. Sem vocês nada disto faria sentido.*

## AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho é apenas o fim de uma etapa importante no processo de crescimento profissional. É muito bom concluir etapas, mas é melhor ainda estar pronto para a próxima aventura. A satisfação de ter feito o meu melhor é inenarrável.

Obrigado primeiramente a **Deus**, por me guiar em todos os momentos. Sempre tive a impressão de que meu caminho estava planejado desde o início, tamanhas as “coincidências” que foram acontecendo em minha vida. Ouvi dizer que só Deus sabe o que está no nosso coração. Como um pai cuidadoso, Ele conhece profundamente as necessidades e os desejos do filho, e fornece suporte mesmo sem ouvir qualquer manifestação.

Não poderia deixar de agradecer todo o investimento que recebi da **Universidade de Brasília** na minha formação profissional. Graças a boas instituições como esta e ao apoio do **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** que o jovem pesquisador tem a possibilidade de ajudar a construir dias melhores.

Muito obrigado **Adriana Lofrano Alves Porto e Luiz Guilherme Grossi Porto**, queridos orientadores, pela oportunidade de iniciar minha tão sonhada carreira acadêmica. Serei sempre grato pelo reconhecimento e pela aposta no meu trabalho. Obrigado também pelos ensinamentos éticos e pelo perfeccionismo em busca de uma pesquisa com maior qualidade possível.

Aos **professores doutores** responsáveis pelos laboratórios da Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília, **Keila Elizabeth Fontana e Martim Bottaro** por permitirem a utilização dos laboratórios, providenciando sempre a melhor quantidade e qualidade de recursos físicos e humanos possíveis para execução do nosso trabalho. As dicas e a boa vontade de vocês permitiram conciliar o uso concomitante de diversos laboratórios da melhor maneira.

Aos **técnicos dos laboratórios** da Faculdade de Educação Física, em especial ao **Edgar Soares e a Lúcia Kobayashi**, pela disposição a ajudar no que fosse preciso para dar seguimento à pesquisa. Vocês por diversas vezes resolveram os imprevistos com rapidez e inteligência.

Às biomédicas **Olívia Laquis e Sabrina Oliveira**, pela grande ajuda nos dias de coletas. Obrigado por estarem sempre dispostas e prontas para qualquer tarefa. Além do excelente trabalho técnico desenvolvido, a participação de vocês me tranquilizou de forma significativa, viabilizando esta parte do estudo.

Aos mestres, **Saulo Martorelli e André Martorelli**, pela indiscutível boa vontade de ajudar no manuseio dos equipamentos do Laboratório de Força. Vocês sabem bem quais são as dificuldades de se fazer pesquisa e as nossas conversas contribuíram muito para resolução de diversos questionamentos.

Em especial, **a todos os voluntários**, pela grande disposição e boa vontade durante a cansativa coleta de dados. Vocês podem ter certeza que esta consciência coletiva está ajudando a melhorar não somente a vida de vocês, mas a vida de várias pessoas.

Aos **meus queridos alunos**, pelo sorriso estampado no rosto todas as vezes que me encontravam, mesmo sabendo que a manutenção de hábitos de vida saudáveis não é uma tarefa fácil nos dias atuais. As conquistas de vocês são as minhas conquistas também. Vocês são os principais motivos de eu estar sempre buscando meu aperfeiçoamento.

Aos meus **professores de dança**, que me mostraram que não importava o quanto eu tivesse dificuldade em alguma coisa, se eu quisesse realmente algo, bastava trabalhar duro todos os dias que eu iria conseguir.

A **todos os meus amigos**, que sempre demonstraram um brilho no olhar quando eu falava das minhas conquistas, como se fossem de vocês. Todo o apoio e o carinho que recebi me fizeram continuar nas horas mais difíceis. Graças a vocês minhas horas de descanso foram divertidas e restauradoras. Agradeço também o interesse no meu trabalho, que por vezes expliquei detalhadamente, e vocês ouviam sempre com atenção. Vocês fazem eu me sentir importante.

À **Thaiene Avila**, pelo companheirismo, pelo carinho, e pelo dom de me fazer feliz. Sua presença na minha vida é uma dádiva que poucos vão ter um dia na vida. Obrigado pelas horas me acompanhando nos estudos, você faz as coisas parecerem mais simples.

E, principalmente, à minha querida **mãe, Gisela Cabral Sampaio de Lacerda**, por todos os ensinamentos na formação do meu caráter. Tudo o que você fez e faz por mim, todos os dias, reflete na minha maneira de ser e agir, tanto no lado pessoal quanto profissional. Obrigado pela compreensão nos momentos de estresse e pelo incentivo, desde pequeno, em sempre seguir aquilo que eu tivesse vontade. Você sempre me apoiou em tudo e me disse para ter confiança nas minhas capacidades, pois eu sempre chegaria aonde eu quisesse.

*"A cada nova descoberta maior a nossa definição de tudo, e mais próximo do nada o  
nosso conhecimento significa".*

*(Autor desconhecido)*

*"Quando você dança, seu propósito não é chegar a determinado lugar. É aproveitar  
cada passo do caminho".*

*(Wayne Dyer)*

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Hipogonadismo masculino congênito é uma condição clínica rara caracterizada pela produção insuficiente de Testosterona (T) e desenvolvimento sexual incompleto ou ausente. A deficiência de testosterona está associada à disfunção sexual e mudanças na composição corporal, mas também pode levar ao comprometimento físico e psicológico. **OBJETIVO:** Comparar os componentes da Aptidão Física Relacionada à Saúde (AFRS) e a Qualidade de vida (QV) de homens portadores de Hipogonadismo Congênito (HC) em Tratamento de Reposição com Testosterona (TRT) com pares clinicamente saudáveis. **MÉTODOS:** Foram recrutados 9 homens com diagnóstico de HC em TRT (Grupo Hipogonadismo-GH) e 15 homens clinicamente saudáveis para o Grupo Controle (GC). As variáveis idade( $p=0,63$ ) e IMC( $p=0,38$ ) do GC foram pareadas com o GH, assim como o nível de atividade física-IPAQ (NATF). Os voluntários foram submetidos a testes físicos para avaliar todos os componentes da AFRS: composição corporal, pelas medidas das circunferências da cintura (CC), abdômen (CA) e quadril (CQ) e relação cintura-quadril (RCQ); capacidade aeróbia, estimada através do Polar Fitness Test®; força e resistência muscular de membro inferior, através do pico de torque isocinético, trabalho total e índice de fadiga; força muscular de membro superior, através do teste de preensão manual; flexibilidade, através do teste de sentar-e-alcançar. A QV foi avaliada pelo questionário WHOQOL-abreviado. As concentrações de Testosterona Total plasmática (TT) foram dosadas através do ensaio de quimiluminescência. A TT e alguns componentes da AFRS foram avaliados em dois dias distintos, denominados D1 (7 dias após a administração de T) e D2 (14 dias após a administração de T). O GC não recebeu nenhum tipo de tratamento e foi randomizado para D1 e D2, para análise estatística. Dada a distribuição das variáveis (Shapiro-Wilk), utilizou-se o teste Mann-Whitney para as variáveis independentes e Wilcoxon para as variáveis dependentes( $p<0.05$ ). O teste de Spearman foi utilizado para a análise da correlação entre a força muscular e a TT( $p<0.05$ ). **RESULTADOS:** O GH apresentou resultados semelhantes ao GC para todos os componentes de AFRS (comparação intergrupos): CC( $p=0,36$ ), CA( $p=0,71$ ), CQ( $p=0,53$ ) e RCQ( $p=0,13$ ); capacidade aeróbia( $p=0,71$ ); pico de torque( $p_1=0.29$ ;  $p_2=0.92$ ); trabalho total( $p_1=0.32$ ;  $p_2=0.48$ ); índice de

fadiga( $p_1=0.98$ ;  $p_2=0.84$ ); preensão manual dominante( $p_1=0.98$ ;  $p_2=0.91$ ) e não dominante( $p_1=0.84$ ;  $p_2=1.0$ ); teste de sentar e alcançar( $p_1=0.10$ ;  $p_2=0.11$ ). A QV também foi semelhante entre os grupos para os quatro domínios: físico( $p=0,22$ ), psicológico( $p=0,41$ ), relações sociais( $p=0,68$ ) e meio ambiente( $p=1.0$ ). No entanto, no D1 a TT foi 93% maior no GH do que no GC( $p=0,03$ ) e no D2 houve uma tendência do GH ser 23% menor do que no GC( $p=0,06$ ). No GH (comparação intragrupo) a TT no D1 foi 2,5 vezes a do D2( $p<0.01$ ). **CONCLUSÃO:** Os pacientes com HC apresentaram todos componentes de AFRS e índices de QV semelhantes aos pares saudáveis. Diferente de alguns achados na literatura, a força muscular não teve correlação com as concentrações de TT. As diferenças nas concentrações de TT eram previstas devido às oscilações das formulações em uso no tratamento dos pacientes do GH. Os achados sugerem que a TRT foi eficaz em preservar a composição corporal, capacidade aeróbia, força e resistência muscular e flexibilidade quando comparadas aos indivíduos saudáveis de mesma idade, IMC e NATF.

**Palavras-chave:** doenças do sistema endócrino; hipogonadismo; testosterona; aptidão física, força muscular; qualidade de vida.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Congenital male hypogonadism (CH) is a rare clinical condition characterized by insufficient Testosterone (T) production and delayed or absent pubertal development. Testosterone deficiency is associated with sexual dysfunction and changes in body composition, but also can lead to physical and psychological impairment. **OBJECTIVE:** To compare the Health Related Physical Fitness (HRPF) components and Quality of Life (QL) in men with Congenital Hypogonadism (CH) under Testosterone Replacement Therapy (TRT) to clinically healthy peers. **METHODS:** We recruited 9 men diagnosed with CH undergoing TRT (Hypogonadism Group -GH) and 15 clinically healthy men for the Control Group (CG). The age( $p=0,63$ ) and BMI( $p=0,38$ ) of GC were paired with GH, as well as the physical activity level-IPAQ (PAL). The volunteers underwent physical tests to evaluate all HRPF components: body composition by measuring the waist circumference (WC), abdomen (AC), hip (HC) and waist-hip ratio (WHR); aerobic capacity, estimated by the Polar Fitness Test<sup>®</sup>; muscular strength and endurance of the lower limb, by isokinetic peak torque, total work and fatigue index; upper limb muscle strength by hand grip test; flexibility, by sit-and-reach test. QL was assessed by the WHOQOL-brief. The plasma concentrations of Total Testosterone (TT) were measured using chemiluminescence assay. TT and some components of HRPF were evaluated in two separate days, denominated D1 (7 days after T administration) and D2 (14 days after T administration). The CG did not receive any treatment and were randomized to D1 and D2 for statistical analysis. Given variables distribution (Shapiro-Wilk test), we used the Mann-Whitney test between independent variables and Wilcoxon test between dependent variables( $p<0.05$ ). The Spearman test was used to analyze the correlation between muscle strength and TT( $p<0.05$ ). **RESULTS:** The GH showed similar results to the GC for all components of HRPF (intergroup comparison): CC( $p=0,36$ ), WC( $p=0,71$ ), HC( $p=0,53$ ) and WHR( $p=0,13$ ); aerobic capacity( $p=0,71$ ); peak torque( $p_1=0.29$ ;  $p_2=0.92$ ), total work( $p_1=0.32$ ;  $p_2=0.48$ ); fatigue index( $p_1=0.98$ ;  $p_2=0.84$ ); dominant handgrip( $p_1=0.98$ ;  $p_2=0.91$ ) and non-dominant handgrip( $p_1=0.84$ ;  $p_2=1.0$ ), sit-and- reach test( $p_1=0.10$ ;  $p_2=0.11$ ). QL was also similar between the groups for all four domains: physical( $p=0,22$ ), psychological( $p=0,41$ ), social( $p=0,68$ ) and environmental( $p=1.0$ ). However, on D1, TT was 93% higher in the

GH than CG( $p=0,03$ ) and in D2 there was a trend of GH to be 23% lower than CG( $p=0,06$ ). In GH (intragroup comparison) TT in D1 was 2.5 times that of D2( $p<0.01$ ). CONCLUSION: Patients with CH had all HRPF components and QL similar to healthy peers. Unlike some findings in the literature, muscle strength did not correlate with TT. The differences in the concentrations of TT were predicted due to the fluctuations of the medication used for treatment of GH patients. The findings suggest that TRT was effective in preserving body composition, aerobic capacity, muscular strength and endurance and flexibility when compared to their healthy individuals of the same age, BMI and PAL.

**Key-Words:** endocrine system diseases; hypogonadism; testosterone; physical fitness, muscle strength; quality of life.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características das principais formulações de testosterona comercializadas no Brasil.....	36
Tabela 2: Características antropométricas e funcionais dos indivíduos do Grupo Hipogonadismo e do Grupo Controle.....	65
Tabela 3: Índices da qualidade de vida do Grupo Hipogonadismo e do Grupo Controle.....	66
Tabela 4: Comparação Intragrupo e Intergrupo dos componentes da aptidão física relacionada à saúde no Grupo Hipogonadismo e o Grupo Controle.....	71

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química da testosterona.....	26
Figura 2: Regulação da produção de testosterona no corpo humano.....	27
Figura 3: Ação da testosterona na célula-alvo.....	29
Figura 4: Fluxograma da ordem de coleta dos dados, referente aos dois dias de avaliação.....	48
Figura 5. Foto ilustrativa da coleta de sangue realizada no Laboratório de Força da Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília.....	50
Figura 6. Foto ilustrativa da medição da pressão arterial em repouso realizada no Laboratório de Ergoespirometria da Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília. Mesmo local onde foram realizadas as medições da frequência cardíaca e respiratória em repouso e o teste do consumo máximo de oxigênio estimado.....	54
Figura 7: Foto ilustrativa da medição da circunferência da cintura realizada no Laboratório de Cineantropometria da Faculdade de Educação Física na Universidade de Brasília.....	55
Figura 8. Foto ilustrativa do teste de força de prensão manual realizado no Laboratório de Cineantropometria da Faculdade de Educação Física na Universidade de Brasília utilizando o dinamômetro manual.....	56
Figura 9. Foto ilustrativa do teste de sentar-e-alcançar realizado no Laboratório de Cineantropometria da Faculdade de Educação Física na Universidade de Brasília utilizando o equipamento banco de Wells.....	57
Figura 10. Foto ilustrativa do teste de força muscular isocinética de extensão do joelho realizado no Laboratório de Força da Faculdade de Educação Física na Universidade de Brasília, utilizando o equipamento dinamômetro isocinético.....	59
Figura 11: Esquema ilustrativo da forma de apresentação dos dados.....	64

Figura 12: Concentrações de testosterona plasmática (ng/dL) observadas no momento de estabilização do pico em indivíduos com hipogonadismo e primeiro dia de avaliação no grupo controle (D1) e na fase de queda no grupo com hipogonadismo e segundo dia de avaliação no grupo controle (D2).....	67
Figura 13: Proporção de indivíduos no grupo controle com testosterona abaixo do valor de referência segundo os critérios de diagnóstico de hipogonadismo da Sociedade Americana de Endocrinologia (2010) (<300ng/dL), e segundo o posicionamento sobre ensaios laboratoriais para dosagem de testosterona da Sociedade Americana de Endocrinologia (2007) (<200ng/dL), em pelo menos um dos dias de avaliação (D1 ou D2) e em ambos os dias de avaliação (D1 e D2).....	69
Figura 14: Correlação das concentrações de testosterona total com o pico de torque isocinético no Grupo Hipogonadismo e Grupo Controle nos momentos de avaliação D1 e D2.....	72

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1. ACSM: *American College of Sports Medicine* (Colégio Americano de Medicina do Esporte)
2. AHA: *American Heart Association* (Associação Americana do Coração)
3. AT: ativos
4. ATF: atividade física
5. bpm: batimentos por minuto
6. CA: circunferência do abdômen
7. CC: circunferência da cintura
8. CEP: comitê de ética em pesquisa
9. cm: centímetro
10. cpm: ciclos por minuto
11. CQ: circunferência do quadril
12. d: dominante
13. D1: fase de estabilização do pico da concentração plasmática de testosterona no Grupo Hipogonadismo **ou** primeiro momento de avaliação no Grupo Controle
14. D2: fase de redução de concentração plasmática da testosterona no Grupo Hipogonadismo **ou** segundo momento de avaliação no Grupo Controle
15. DHT: di-hidrotestosterona
16. DNA: ácido desoxirribonucleico
17. EUA: Estados Unidos da América
18. FC: frequência cardíaca
19. FR: frequência respiratória
20. FSH: hormônio folículo estimulante
21. GC: grupo controle
22. GH: grupo hipogonadismo
23. GnRH: *Gonadotropin-Releasing Hormone* (hormônio liberador de gonadotrofina)
24. HC: hipogonadismo congênito
25. HUB: Hospital Universitário de Brasília
26. IA: insuficientemente ativos

27. IMC: índice de massa corporal (calculado pela razão entre a massa corporal expressa em quilogramas, dividida pela altura expressa em metros)
28. IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire* (Questionário Internacional de Atividade Física)
29. J: Joule
30. kg: quilograma
31. kgf: quilograma força
32. LH: hormônio luteinizante
33. m: metro
34. m<sup>2</sup>: metro quadrado
35. MET: unidade de equivalente metabólico (utilizada para auxiliar a calcular o gasto calórico)
36. min: minuto
37. mL: mililitros
38. mmHg: milímetros de mercúrio
39. n: número de indivíduos
40. nd: não dominante
41. ng/dL: nanogramas por decilitro
42. N·m: Newton-metro
43. PA: pressão arterial
44. PAD: pressão arterial diastólica
45. PAR-Q: *Physical Activity Readiness Questionnaire* (Questionário de Avaliação da Prontidão para Prática de Atividade Física)
46. PAS: pressão arterial sistólica
47. PFT: *Polar Fitness Test*<sup>®</sup>
48. PT: pico de torque
49. QV: qualidade de vida
50. PSA: *prostate-specific antigen* (antígeno específico da próstata)
51. RA: receptor androgênico
52. RCQ: razão da cintura pelo quadril
53. rpm: rotações por minuto
54. s: segundo
55. SHBG: *Sex Hormone-Binding Globuline* (Globulina ligadora de hormônios sexuais)

56. UnB: Universidade de Brasília

57.  $VO_2$ máx: consumo máximo de oxigênio

58. vs: versus

59. WHOQOL: *World Health Organization Questionnaire of Quality of Life*

(Questionário de Avaliação da Qualidade de Vida proposto pela Organização Mundial de Saúde)

60.

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	22
1. TESTOSTERONA .....	25
<b>1.1 Regulação da biossíntese de testosterona</b> .....	26
<b>1.2 Efeitos biológicos da testosterona em seus tecidos-alvos</b> .....	29
2. DEFICIÊNCIA ANDROGÊNICA .....	31
<b>2.1 Hipogonadismo adquirido tardio</b> .....	32
<b>2.2 Hipogonadismo congênito</b> .....	32
<b>2.3 Diagnóstico</b> .....	33
3. TRATAMENTO DE REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA .....	34
4. APTIDÃO FÍSICA RELACIONADA À SAÚDE E QUALIDADE DE VIDA .....	38
<b>4.1 Força e Resistência muscular</b> .....	39
<b>4.2 Capacidade Aeróbia</b> .....	40
<b>4.3 Composição Corporal</b> .....	40
<b>4.4 Flexibilidade</b> .....	40
4. ASSOCIAÇÕES ENTRE REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA E APTIDÃO FÍSICA RELACIONADA À SAÚDE .....	41
<b>OBJETIVOS</b> .....	43
1. GERAIS .....	43
2. ESPECÍFICOS .....	43
<b>MÉTODOS</b> .....	44
1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	44
<b>1.1 Grupo Hipogonadismo</b> .....	44
<b>1.2 Grupo Controle</b> .....	45
2. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	46
3. CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO DO GRUPO HIPOGONADISMO .....	46
4. PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO .....	47
<b>4.1 Avaliações no Grupo Hipogonadismo</b> .....	48
<b>4.2 Avaliações no Grupo Controle</b> .....	49
5. COLETA DAS AMOSTRAS PARA DOSAGEM HORMONAL .....	50

6. QUESTIONÁRIOS.....	51
<b>6.1 Prontidão para Atividade Física</b> .....	51
<b>6.2 Nível de Atividade Física</b> .....	52
<b>6.3 Qualidade de Vida</b> .....	52
7. AVALIAÇÕES FÍSICAS .....	53
<b>7.1 Pressão Arterial</b> .....	53
<b>7.2 Frequência Cardíaca</b> .....	54
<b>7.3 Frequência Respiratória</b> .....	54
<b>7.4 Composição Corporal</b> .....	55
7.4.1 Massa corporal, Altura e IMC.....	55
7.4.2 Circunferência do Abdômen, Cintura e Quadril.....	55
<b>7.5 Força Muscular de Membros Superiores</b> .....	56
<b>7.6 Flexibilidade</b> .....	57
<b>7.7 Força e Resistência Muscular de Membro Inferior</b> .....	58
7.7.1 Pico de Torque.....	59
7.7.2 Trabalho Total e Índice de Fadiga.....	59
<b>7.8 Capacidade Aeróbia</b> .....	60
8. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	60
<b>8.1 Softwares</b> .....	61
<b>8.2 Comparação Intragrupos (D1 vs D2)</b> .....	61
<b>8.3 Comparação Intergrupos (GH vs GC)</b> .....	61
<b>8.4 Correlação</b> .....	62
9. ASPECTOS ÉTICOS.....	62
<b>RESULTADOS</b> .....	63
1. MEDIDAS ÚNICAS.....	64
<b>1.1 Comparação Intergrupo das características da amostra, composição corporal e características funcionais</b> .....	64
<b>1.2 Comparação Intergrupo dos Índices de Qualidade de Vida</b> .....	66
2. MEDIDAS REPETIDAS .....	66
<b>2.1 Comparação Intragrupo GH</b> .....	66
<b>2.2 Comparação Intragrupo GC</b> .....	67
<b>2.3 Comparação Intergrupo D1 do GH vs D1 do GC, D2 do GH vs D2 do GC</b> .....	69

3. CORRELAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE TESTOSTERONA TOTAL COM O PICO DE TORQUE ISOCINÉTICO .....	72
<b>DISCUSSÃO</b> .....	73
1. CAPACIDADE AERÓBIA.....	76
2. CONCENTRAÇÕES DE TESTOSTERONA.....	77
3. APTIDÃO FÍSICA RELACIONADA À SAÚDE .....	80
4. QUALIDADE DE VIDA.....	83
5. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	85
<b>CONCLUSÕES</b> .....	88
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	90

## INTRODUÇÃO

A associação entre a prática regular de atividades físicas e o estado geral de saúde tem sido estabelecida desde os anos 50 do século XX, especialmente no que se refere à prevenção de doenças cardiovasculares (1-3). Desde então, diversas publicações, seja de cunho epidemiológico ou com foco nos mecanismos fisiológicos envolvidos, têm apontado o sedentarismo como grave problema de saúde pública. O acúmulo de evidências científicas que fundamentam a relação entre a prática regular de atividades físicas (ATF) e/ou a melhor aptidão física com diversos desfechos em saúde subsidiaram o Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM) e a Associação Americana do Coração (AHA) a atualizarem as recomendações de atividade física e saúde em 2007. Este documento preconiza, entre outros elementos, que todo adulto deve acumular um mínimo de 30 minutos de ATF moderada por dia, em pelo menos cinco dias por semana, quando se objetiva a promoção da saúde (4).

Após um foco de interesse inicial nas relações do movimento humano com a saúde cardiovascular, diversas pesquisas contribuíram para a identificação de possíveis associações benéficas com outros sistemas funcionais (5, 6). Neste contexto, a busca de associação entre efeitos e mecanismos de ação da prática regular de ATF associados à prevenção ou tratamento de doenças endócrinas vem progressivamente ganhando espaço, com destaque para relações com o diabetes mellitus (7), obesidade (8, 9) e síndrome metabólica (10, 11).

Historicamente, o vínculo entre a prática regular de atividades físicas e do desempenho físico com o sistema endócrino tem sido investigado frente à vital participação dos hormônios nos ajustes fisiológicos imediatos à realização de esforço físico (12, 13) e nas adaptações crônicas associadas ao treinamento físico sistemático (14).

Entre os diferentes hormônios com relação direta ou indireta no desempenho físico, pode-se destacar a testosterona, especialmente no que se refere ao seu papel anabólico (12, 15, 16). Em decorrência de suas funções precípuas no organismo, sabe-se que a redução ou ausência da produção de testosterona pelos testículos (hipogonadismo) causa diversas consequências à saúde do ser humano,

as quais dependem da severidade e do momento de início do problema. Alguns exemplos de distúrbios relacionados à deficiência androgênica no homem incluem atraso no desenvolvimento puberal e maturação sexual, ausência ou redução significativa de pelos corporais, proporções eunucoides, microrquia, micropênis, voz aguda, baixa massa óssea, baixa massa muscular, alto percentual de gordura, fraqueza muscular, disfunção erétil, depressão e distúrbios do sono (17-19). Baixas concentrações plasmáticas de testosterona também têm sido associadas com a ocorrência de condições relacionadas à resistência à insulina, tais como diabetes, hipercolesterolemia e a síndrome metabólica (20, 21).

Considerando o papel da testosterona nos processos fisiológicos associados ao desempenho físico, do ponto de vista da aptidão física, é plausível admitir que os problemas ou doenças associadas à sua deficiência possam cursar também com redução da disposição para atividades do cotidiano, por meio da redução das capacidades físicas, entre outros, podendo afetar substancialmente a saúde e a qualidade de vida.

O hipogonadismo masculino é o nome dado à síndrome clínica resultante da incapacidade dos testículos em produzirem quantidades adequadas de testosterona. Segundo a etiologia, é classificado em: a) hipogonadismo adquirido, quando secundário a outras doenças adquiridas após o nascimento ou associado ao envelhecimento, e b) hipogonadismo congênito, quando associado a alterações genéticas, presentes já ao nascimento. Também é classificado conforme o seu sítio de origem no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal em: a) hipogonadismo primário ou hipergonadotrófico, quando decorrente de alterações originárias primariamente nas gônadas (testículos), e b) hipogonadismo secundário ou hipogonadotrófico, quando se origina de distúrbios na região do hipotálamo ou hipófise. Já está bem estabelecido na literatura especializada que o hipogonadismo congênito, seja primário ou secundário, invariavelmente requer tratamento com reposição continuada de testosterona (17).

Tendo em vista as inúmeras funções fisiológicas desempenhadas pela testosterona, há necessidade também de ampliação dos desfechos analisados nos estudos de avaliação de tratamento. E ainda, observa-se que poucos estudos envolvendo a avaliação dos efeitos da reposição de testosterona avaliaram desfechos relacionados com a aptidão física relacionada à saúde ou da qualidade de vida em pessoas com hipogonadismo congênito, o que é absolutamente esperado,

tendo em vista sua menor prevalência em comparação com a forma adquirida da doença (22, 23).

A síndrome clínica de início na fase adulta (hipogonadismo adquirido ou tardio) tem características bem diferentes daquela iniciada na fase fetal ou pré-púbere. As manifestações são, portanto, dependentes da idade de início da deficiência androgênica. Especificamente, o estudo do hipogonadismo congênito permite avaliar os efeitos da privação androgênica ao longo das diferentes fases da vida, desde o período embrionário até o envelhecimento. Já nos casos de hipogonadismo adquirido, os indivíduos afetados tiveram produção normal de testosterona em diferentes períodos de suas vidas até o início da doença, o que pode influenciar nos resultados de avaliações de diferentes desfechos voltados a saúde (24, 25). Assim, quando se observam os efeitos da reposição androgênica em hipogonádicos de etiologia congênita é possível, de certa forma, 'isolar' os efeitos da testosterona exógena sem a interferência de efeitos atribuíveis à produção endógena variável de testosterona, o que abre potencialidades de análises tanto de efeitos do tratamento quanto de mecanismos fisiológicos muitas vezes ainda pouco compreendidos, como sobre o desenvolvimento das capacidades físicas, uma vez que estes indivíduos, em nenhum momento de suas vidas tiveram produção de testosterona endógena normal. No hipogonadismo congênito, os indivíduos sofreram com a falta de um hormônio essencial para a formação e diferenciação sexual em fases da vida onde a testosterona atua de forma marcante, impedindo a maturação sexual completa. Essa deficiência, por si só, pode gerar grandes prejuízos na capacidade funcional quando não tratada. Esse fato pode ser agravado quando o diagnóstico do hipogonadismo congênito é tardio, o que ocorre frequentemente por razões de ordem psicológica e cultural, o que potencializa os efeitos negativos da deficiência de testosterona.

Considerando o conhecimento acumulado até o momento, em hipótese, pode-se esperar diminuição dos componentes de aptidão física relacionada à saúde. Concentrações adequadas de testosterona plasmática parecem ser necessárias para a manutenção de adequada aptidão física para a saúde (26). Contudo, ainda são escassos e inconclusivos os trabalhos que avaliaram a eficácia do tratamento do hipogonadismo congênito para este desfecho.

Entre os componentes da aptidão física voltada para a saúde, poucos estudos avaliaram os componentes força e resistência muscular em pacientes com hipogonadismo congênito em tratamento com testosterona de curta ação (27, 28). A maioria dos estudos foi realizado com homens com hipogonadismo de início tardio, em uso de medicações com diferentes perfis farmacocinéticos ou utilizando diferentes medidas de aptidão física e qualidade de vida. Além disso, poucos estudos compararam essas variáveis com um grupo controle. Nesse sentido, entende-se que o presente estudo, por suas características metodológicas, pode contribuir significativamente para a avaliação dos efeitos do tratamento com reposição de testosterona exógena sobre os componentes da aptidão física para a saúde em indivíduos com deficiência congênita, permanente e severa da produção endógena de testosterona. A avaliação da associação entre esses fenômenos nos casos de hipogonadismo congênito é assim delineada.

## 1. TESTOSTERONA

Produzidos pelos testículos, que são as glândulas endócrinas responsáveis pela função reprodutiva, os hormônios androgênicos ou andrógenos são compostos químicos que atuam na regulação de diversas funções no organismo, entre elas: ativação de enzimas específicas, alteração da permeabilidade das membranas celulares, influência no ciclo de contração e relaxamento muscular, estímulo da síntese de proteínas e gorduras e aprimoramento da capacidade do organismo de responder ao estresse físico e fisiológico (29, 30)

A testosterona e seus derivados são exemplos de andrógenos, os quais interagem com os receptores androgênicos (RA) para que exerçam efeitos em seus alvos teciduais (29, 30). Em resposta a sinais bioquímicos emitidos por sistemas moduladores, os hormônios são sintetizados nos tecidos endócrinos.

A testosterona é um hormônio esteroide sintetizado nos testículos a partir do colesterol, o qual é modificado quimicamente por meio de hidroxilações, metilações e desmetilações para então formar a testosterona e seus derivados biologicamente ativos (31). Sua estrutura química é de um esteroide composto por 19 carbonos com um grupo cetona na posição 3, um grupo hidroxil na posição 17 e uma dupla ligação

na posição 4. Sua estrutura é composta de 4 anéis, sendo 3 de ciclohexano e 1 de ciclopentano, com um grupo metil nas posições 10 e 13 (15), de acordo com a Figura 1.

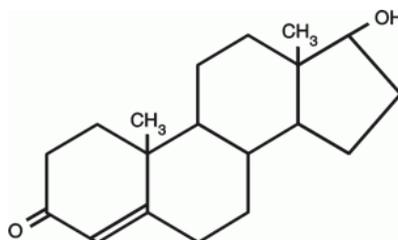
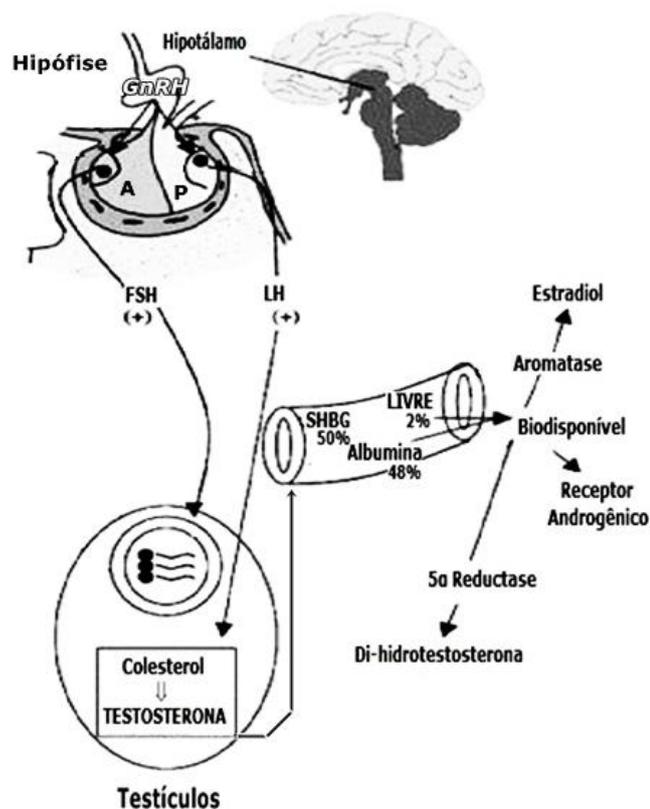


Figura 1 - Estrutura química da testosterona

### 1.1 Regulação da biossíntese de testosterona

Os testículos são glândulas endócrinas cujas funções primordiais são a produção do hormônio testosterona e a produção dos gametas espermatozoides. Sua modulação funcional é realizada de maneira altamente coordenada pelo eixo hipotálamo-hipofisário. Um grupo de neurônios especializados do hipotálamo secreta o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH - *Gonadotropin-releasing hormone*) em quantidades nanomolares, o qual é transportado ao longo da circulação sanguínea hipofisária (sistema porta-hipofisário) em direção às células da hipófise. O GnRH liga-se a receptores específicos nas células especializadas da hipófise anterior, onde induz a secreção de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) em quantidades da ordem de micromolar. A secreção hormonal pelo sistema hipotálamo-hipofisário segue padrões rítmicos controlados pelos mecanismos de ajuste circadiano, no qual a luz é o maior fator ambiental de ajuste endógeno e determina uma maior pulsatilidade da secreção de GnRH pelos neurônios hipotalâmicos e de LH pelas células hipofisárias. Como consequência, observa-se maior secreção de testosterona pelos testículos nas primeiras horas da manhã. O FSH regula a produção de espermatozoides, enquanto o LH, por sua vez, é o regulador final da produção de hormônios esteroides pelos testículos, sendo o principal deles a testosterona (30, 31), de acordo com o ilustrado na Figura 2.



Adaptado (32)

Figura 2 - Regulação da produção de testosterona no corpo humano

Durante a esteroidogênese, o LH transportado no sangue passa através de capilares locais e liga-se a receptores específicos nas células de Leydig, localizadas nos testículos. As células de Leydig são altamente especializadas e contêm as enzimas capazes de sintetizar testosterona a partir de derivados do colesterol. Essas células contêm grânulos secretórios onde ocorrem as reações químicas necessárias para a produção de testosterona (30, 31)

Hormônios esteroides, como a testosterona, são praticamente insolúveis em água e sua distribuição no sangue depende de carreadores específicos, como a globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG – *Sex Hormone-Binding Globulin*), que se liga fortemente à testosterona, e a albumina, que se liga com menor afinidade aos esteroides em geral. Ambas as proteínas são produzidas no fígado. A parte restante da testosterona que não se liga a nenhum desses dois carreadores é chamada testosterona livre. A junção da fração da testosterona plasmática que se liga fracamente à albumina e da fração livre da testosterona

constitui a chamada testosterona biodisponível, isto é, aquela fração que é mobilizada mais rapidamente para os tecidos-alvos, quando necessário (Figura 2).

Apesar de existir uma grande discussão sobre o papel fisiológico da SHBG, postula-se que ela também atue como uma reguladora da biodisponibilidade dos hormônios sexuais para os tecidos. Em condições fisiológicas, quando há aumento da produção e/ou da concentração plasmática de testosterona, ocorre aumento concomitante da produção hepática de SHBG, o que reduziria temporariamente a concentração de testosterona biodisponível, visando manter a situação de equilíbrio homeostático entre o sangue e os tecidos-alvos dos andrógenos. Entretanto, ainda são controversos os mecanismos envolvidos na regulação da produção de SHBG em situações patológicas, bem como sobre os possíveis efeitos da testosterona ligada ao SHBG. Por este motivo, avaliar a concentração total de testosterona no plasma (testosterona total) ainda é a melhor forma de caracterizar a capacidade de produção de testosterona de um indivíduo e assim diagnosticar indivíduos com distúrbios nessa produção (31, 33).

Após ser secretada pelas células de Leydig, a testosterona é ativada nos seus tecidos específicos, podendo ser convertida em estradiol, através de uma reação catalisada pela ação da enzima aromatase, ou em dihidrotestosterona (DHT) pela ação da enzima 5-*alfa*-redutase. A DHT é um metabólito potente da testosterona, o qual possui maior afinidade de ligação aos receptores androgênicos localizados no núcleo das células responsivas à testosterona (30) (Figura 2).

Para que uma célula seja responsiva à testosterona e seus derivados, é necessário que ela contenha receptores androgênicos específicos (34). Geralmente encontrados no citoplasma, os receptores androgênicos são proteínas classificadas como receptores nucleares, pois, quando ligados à testosterona ou seus derivados, atuam diretamente no núcleo das células, exercendo seus efeitos junto a segmentos específicos do DNA (ácido desoxirribonucleico) nuclear, regulando assim as funções celulares (Figura 3). As células musculares, o tecido ósseo, os neurônios, os adipócitos e as células prostáticas são alguns exemplos de células responsivas à testosterona.

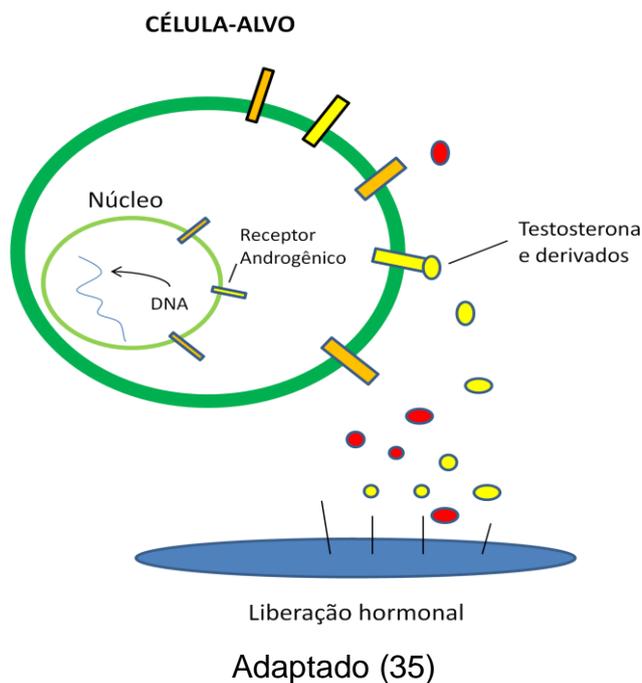


Figura 3 - Ação da testosterona na célula-alvo

## 1.2 Efeitos biológicos da testosterona em seus tecidos-alvos

Dentre os diferentes tecidos alvos, postula-se que a testosterona também tenha ação direta na formação de novas células sanguíneas. A hipótese é de que a testosterona e a eritropoietina ajam juntas para criar o maquinário bioquímico para a síntese de hemoglobina. O consumo máximo de oxigênio poderia então ser afetado pela baixa concentração de hemoglobina plasmática juntamente com a baixa capacidade de utilização de glicogênio muscular. Os ganhos advindos da reposição com testosterona na performance de resistência aeróbica estariam relacionados à maior disponibilidade de hemoglobina carreadora de oxigênio e na aumentada síntese de glicogênio, assim como nas mudanças positivas em relação à composição corporal (36, 37).

Em relação a potenciais efeitos na composição corporal e no próprio metabolismo energético, sabe-se que o tamanho da célula adiposa também é regulado por andrógenos, normalmente em uma relação de dose-reposta, mas ainda não se sabe exatamente como as células adiposas estão sujeitas à ação dos andrógenos. Esse efeito está associado, provavelmente, a melhor utilização da

glicose, menor ação da insulina e conseqüentemente menor deposição de lipídeos (38).

Além dos efeitos da testosterona na capacidade aeróbica e composição corporal, observam-se potenciais efeitos em outros componentes da aptidão física para a saúde, como a força e resistência muscular.

O músculo esquelético sofre influência não apenas das concentrações de testosterona plasmática, mas também da quantidade e atividade dos receptores androgênicos presentes. Apesar da teoria sobre os mecanismos que induzem este estado anabólico ser controversa, é provável que a proteína transportadora de hormônios sexuais (SHBG) conduza a testosterona circulante até a os tecidos-alvos, onde ela se associa a um receptor citosólico ou na membrana celular. A testosterona migra então para o interior da célula onde interage com os receptores nucleares, resultando em aumento da síntese proteica e da transcrição de genes envolvidos em hipertrofia (39). O efeito final da ativação dos receptores androgênicos no músculo esquelético é a indução de hipertrofia das fibras musculares (40). Esta hipertrofia pode ocorrer através do aumento do número de células satélites e dos mionúcleos (34, 41). A testosterona também exerceria sua função no músculo esquelético aumentando a síntese de proteínas e promovendo a reutilização de aminoácidos (42).

Outra função importantíssima da testosterona é o seu papel na modelagem óssea. Sabe-se, no entanto, que a modelagem óssea é dependente, principalmente, das concentrações de estradiol (43), um dos subprodutos da testosterona, convertido pela enzima aromatase. Enquanto a testosterona inibe a atividade dos osteoclastos, o estradiol ativa os osteoblastos, proporcionando assim um balanço positivo para aumento da densidade óssea. Em condições de deficiência de testosterona, os ossos, principalmente os trabeculares, se tornam mais porosos, e conseqüentemente, marcadores de remodelação óssea ficam mais elevados, o que reflete a deficiente construção ou formação óssea (44).

Postula-se também que a aptidão física relacionada à saúde é influenciada pelo estado mental, e que a deficiência androgênica pode provocar alterações de humor, podendo até mesmo chegar a um quadro clínico de depressão (45). Estudos anteriores demonstraram que pacientes com sintomas de depressão tendem a ter

concentrações de testosterona total e livre significativamente menores quando comparados a pacientes sem estes sintomas (46). Assim, uma vez reconhecido o relevante papel dos andrógenos em diferentes órgãos e tecidos no homem, há de se observar também as influências diretas e indiretas da falta desses hormônios no estado psicológico de seres humanos.

A deficiência androgênica aparece então como importante área de estudo frente aos problemas associados a essa condição, tanto nos componentes físicos quanto psicológicos relacionados à saúde, os quais podem afetar em grande proporção a qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

## 2.DEFICIÊNCIA ANDROGÊNICA

Um estudo observacional de base populacional que avaliou 1475 homens entre 19 e 79 anos de idade, moradores da cidade de Boston-EUA, estimou que a prevalência de homens com testosterona plasmática abaixo de 300 ng/dL seja de 24%, enquanto a prevalência destes indivíduos que também confirmaram a presença de sintomas específicos, caracterizando o hipogonadismo, seja de 5.6% (47). Com relação ao hipogonadismo de etiologia congênita, estima-se que a prevalência seja de pelo menos 1 para cada 500 nascidos vivos (48).

Atualmente, sabe-se que a prevalência geral de homens com concentrações de testosterona abaixo do normal está relacionada com a idade (49), com a composição corporal (50, 51) e com o nível de atividade física (52).

Infelizmente, apesar do conhecimento acumulado nos últimos anos, estima-se que muitos indivíduos ainda deixam de ser diagnosticados ou tendam a receber tratamento tardiamente (53). Dentre as causas mais prováveis observadas na clínica estão a falta de informação, falta de acesso a serviço básico de saúde e até mesmo questões culturais.

Frente a essas diferentes e importantes repercussões à saúde decorrentes da deficiência de testosterona e visando o bem estar deste grupo de indivíduos, destaca-se a necessidade de estudar a eficácia dos diferentes tipos de tratamento, em diferentes desfechos de saúde, especialmente porque estudos recentes alertam para o aumento na prevalência da doença (54)

## **2.1 Hipogonadismo adquirido tardio**

Na maioria dos indivíduos com hipogonadismo, a deficiência na produção de testosterona acontece ao longo do processo de envelhecimento, chamado de hipogonadismo tardio. Na população masculina em geral, as concentrações de testosterona total parecem decrescer a partir dos 50 anos de idade, em associação a um aumento acentuado da presença de sintomas somente a partir dos 70 anos (47).

Atribuídas a disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, as causas desta diminuição nas concentrações de testosterona no sangue ao longo da vida são ainda desconhecidas. Embora haja decréscimo nas concentrações de testosterona com o envelhecimento, o hipogonadismo propriamente dito não parece ser condição universal. Ainda há grande discussão na literatura sobre a diferenciação dos estados fisiológicos e patológicos, bem como do significado do termo de andropausa, o qual tem sido utilizado ocasionalmente como sinônimo de hipogonadismo tardio (55, 56).

A reposição hormonal nos casos de hipogonadismo tardio só é indicada caso existam evidências clínicas e laboratoriais consistentes. Ainda não se pode indicar um rastreamento diagnóstico preventivo de toda a população em busca de hipogonadismo por não existirem evidências suficientes que comprovem a eficácia e a segurança da reposição androgênica nesta população, principalmente dos seus efeitos em longo prazo (33).

## **2.2 Hipogonadismo congênito**

O hipogonadismo congênito é uma condição rara, na qual indivíduo nasce com uma má formação genética, que pode ocorrer tanto no eixo hipotálamo-hipófise quanto nos testículos. A distinção entre os dois tipos de hipogonadismo se faz necessária devido às implicações terapêuticas para cada tipo.

O hipogonadismo hipergonadotrófico ou hipogonadismo primário ocorre quando os testículos apresentam comprometimento intrínseco na produção de testosterona, com conseqüente aumento da secreção das gonadotrofinas

hipofisárias - FSH (hormônio folículo-estimulante) e LH (hormônio luteinizante). Distúrbios genéticos são as causas mais comuns desta doença, entre eles, a Síndrome de Klinefelter, resultante de uma alteração cromossômica, caracterizada por trissomia dos cromossomos sexuais. Esta alteração afeta a formação do testículo e, conseqüentemente, resulta em incapacidade do testículo em produzir testosterona. Na maioria dos casos o cariótipo dos indivíduos é 47 XXY (48).

O hipogonadismo hipogonadotrófico ou hipogonadismo secundário, por sua vez, ocorre quando a disfunção é originária na região do hipotálamo e/ou da hipófise, e, portanto, há secreção deficiente das gonadotrofinas FSH e LH. Essa situação resulta na ausência de estímulo para a produção de testosterona pelos testículos (57, 58). Uma alteração genética, conhecida como Síndrome de Kallman, é uma das principais causas de hipogonadismo hipogonadotrófico e está associada à má formação do bulbo olfatório (59), com conseqüente comprometimento da capacidade olfativa (anosmia).

### **2.3 Diagnóstico**

O diagnóstico do hipogonadismo precisa ser feito o mais breve possível, uma vez que os indivíduos apresentam sinais e sintomas característicos, com indicativos de prejuízos importantes da composição corporal e, no caso do hipogonadismo congênito, do desenvolvimento sexual desde antes da puberdade. O diagnóstico baseia-se nas manifestações clínicas e no achado de concentrações plasmáticas de testosterona inquestionavelmente reduzidas.

O valor exato da testosterona plasmática associado ao momento onde aparecem os sintomas relacionados à deficiência androgênica não é conhecido. A probabilidade de ocorrência de sintomas relacionados ao hipogonadismo é aumentada quando encontradas concentrações baixas de testosterona plasmática. Um consenso publicado pela Sociedade Americana de Endocrinologia (*Endocrine Society*) definiu que o indivíduo do sexo masculino, adulto jovem, deve apresentar concentrações plasmáticas de testosterona total acima de 300 ng/dL, conforme a maioria dos ensaios imunométricos disponíveis (17). Na presença de hipogonadismo, os exames laboratoriais podem revelar concentrações baixas de

testosterona total com concentrações de LH e FSH baixas (hipogonadotrófico) ou altas (hipergonadotrófico). O diagnóstico laboratorial sozinho não é suficiente para a conclusão do diagnóstico, que é essencialmente clínico. A confirmação de deficiência androgênica requer também a presença de sintomas. Entre os sintomas mais frequentes estão as disfunções sexuais, tais como, diminuição da função sexual, ausência de ereções e ejaculações, diminuição do desejo sexual e disfunção erétil, sendo que em alguns casos há sintomas de fraqueza muscular e até mesmo depressão (33).

O hipogonadismo congênito se apresenta com sinais característicos, como: atraso no desenvolvimento puberal e maturação sexual, ausência de pelos corporais, presença de proporções eunucoides, microrquia, micropênis, voz aguda, baixa massa óssea, baixa massa muscular e/ou alto percentual de gordura (18, 19, 33). Má qualidade do sono (60) e aumento do risco de quedas e perdas na capacidade funcional também são identificados (61).

Observa-se que os sinais e sintomas associados ao hipogonadismo estão na dependência, direta ou indireta, das ações fisiológicas da testosterona. Neste sentido, os impactos físicos e emocionais do hipogonadismo congênito são patentes, o que reforça a necessidade de se avaliar comparativamente indivíduos tratados com reposição de testosterona em relação a pares não hipogonádicos nos mais variados desfechos relacionados à saúde física e mental. É exatamente neste contexto que se pretende contribuir com esta pesquisa, ou seja, conhecidos os efeitos fisiológicos da ação da testosterona, indaga-se: será que reposição exógena deste hormônio em pacientes diagnosticados com hipogonadismo garante seus efeitos sobre os componentes da aptidão física para a saúde e nos aspectos gerais da qualidade de vida?

### 3. TRATAMENTO DE REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA

A recomendação de terapia com testosterona é indicada para aliviar os sintomas relacionados com o hipogonadismo e seu principal objetivo é elevar as

concentrações séricas de testosterona a uma variação considerada normal para jovens adultos (17).

Atualmente, existem diversas formulações de testosterona disponíveis para o tratamento do hipogonadismo, cada uma com características específicas (ver Tabela 1). A testosterona tem sido formulada na forma oral, bucal, gel e adesivos transdérmicos, implantes subcutâneos e injeções intramusculares. O médico é o responsável por observar as condições gerais, socioeconômicas e psíquicas do paciente e indicar individualmente o tratamento mais adequado.

As formulações utilizadas pelos sujeitos incluídos no presente estudo foram o cipionato de testosterona e o propionato de testosterona, por via intramuscular. Atualmente, estas formulações são as mais utilizadas no Brasil, devido ao seu baixo custo e maior disponibilidade. As marcas Durateston<sup>®</sup> (Merck) e Deposteron<sup>®</sup> (Sigma Pharma) estão disponíveis no mercado brasileiro (55, 62)

O Durateston<sup>®</sup> (Merck) é um composto constituído de uma combinação de ésteres de testosterona de diferentes tempos de meia-vida, resultando em um medicamento de depósito, com meia vida de curta duração de ação, isto é, entre 15 e 21 dias. A formulação do Durateston<sup>®</sup> consiste na associação de propionato de testosterona 30 mg, fenilpropionato de testosterona 60 mg, isocaproato de testosterona 60 mg e decanoato de testosterona 100 mg . O Deposteron<sup>®</sup> (Sigma Pharma), cujo princípio ativo é o cipionato de testosterona 200 mg, é também um éster de testosterona de curta ação com farmacocinética muito similar ao Durateston<sup>®</sup> (Merck) (55).

Estudos que avaliaram a farmacocinética destas formulações demonstraram que em aproximadamente 24 horas o princípio ativo chega a corrente sanguínea, quando é então convertido em testosterona pelos tecidos alvos, atingindo um pico supra-fisiológico de concentração. Por volta de 7 dias, há uma estabilização das concentrações próximo dos valores fisiológicos. As concentrações plasmáticas de testosterona podem se encontrar em níveis subfisiológicos nos últimos dias que antecedem a próxima aplicação, geralmente após 15 dias (55, 63). A dosagem precisa ser ajustada conforme a necessidade de cada paciente, porém, de maneira geral, é aplicada uma ampola a cada 15 ou 21 dias.

Tabela 1 - Características das principais formulações de testosterona comercializadas no Brasil

Formulação de Testosterona	Regime	Perfil Farmacocinético	Vantagens	Desvantagens
<b>Enantato ou Cipionato</b>	150-200 mg a cada 2-3 semanas via IM	Depois de uma única injeção IM as concentrações de T sobem a níveis suprafisiológicos e então declinam gradualmente a níveis hipogonádicos quando próximo ao fim do intervalo entre as doses.	Corrige os sintomas da deficiência androgênica. Custo relativamente baixo, se auto administrada. Flexibilidade da dose.	Requer injeção intramuscular. Pico e nadir das concentrações séricas de T associadas a mudanças de humor e desejo sexual.
<b>Undecanoato Injetável de longa ação</b>	1000 mg via IM inicialmente a cada 6 semanas e depois a cada 10-14 semanas	Quando administradas doses de 750-1000 mg IM as concentrações séricas de T são mantidas em níveis fisiológicos na maioria dos homens tratados.	Corrige os sintomas da deficiência androgênica. Necessita de administração pouco frequente.	Requer injeção IM de um longo volume (4mL). Tosses foram reportadas imediatamente após a administração do medicamento em pequeno número de homens tratados.
<b>Undecanoato Oral</b>	40-80 mg via oral 2-3 vezes ao dia com as refeições	Quando administrado o ácido oleico é absorvido pelo sistema linfático, ultrapassando o sistema portal. Grande variabilidade entre os dias no mesmo indivíduo e entre os indivíduos.	Conveniência da administração oral.	
<b>Gel de Testosterona 1%</b>	Disponível em saches, tubos e bombas. 5-10 g de T em gel contendo 50-100mg de T. Deve ser aplicado diariamente.	Restaura as concentrações séricas de T a níveis fisiológicos do homem.	Corrige os sintomas da deficiência androgênica. Proporciona flexibilidade de dosagem. Facilidade de aplicação. Boa tolerabilidade da pele.	Potencial de transferência para o parceiro ou crianças pelo contato direto com a pele. Irritação da pele em uma baixa proporção de homens tratados. Concentrações de DHT moderadamente altas.

T, testosterona. IM, intramuscular. DHT, dihidrotestosterona mg, miligramas. mL, mililitros

Adaptado (33)

Entre as vantagens da injeção intramuscular de curta ação estão o seu baixo custo e a efetividade do tratamento em corrigir grande parte dos efeitos relacionados à deficiência androgênica. A maior desvantagem destas formulações são as oscilações das concentrações de testosterona plasmática durante o ciclo da aplicação. Devido a essas oscilações, os usuários relatam alterações de humor, diminuição do desejo sexual e fraqueza muscular, principalmente nos dias que antecedem a próxima aplicação (nos quais as concentrações de testosterona total plasmática estão diminuídas). Outro ponto negativo a se considerar nessas formulações é o desconforto das aplicações, apesar de normalmente serem bem toleradas pelos pacientes.

É de conhecimento que já existem tratamentos com farmacocinética mais favorável (64), porém a falta de informação e o elevado custo dificultam o acesso da população de baixa renda. Na realidade brasileira, o tratamento com testosterona injetável de curta ação ainda é o que possui maior custo-benefício, sendo o tratamento com este tipo de formulação a prescrição de tratamento de 73% dos pacientes diagnosticados com hipogonadismo no Brasil (62).

No contexto do tratamento, devem-se considerar ainda os potenciais efeitos adversos. Apesar da maior parte dos estudos sobre reposição hormonal em jovens saudáveis demonstrarem baixa frequência de efeitos adversos, o tratamento com reposição androgênica necessita de acompanhamento constante de marcadores laboratoriais, com intuito de garantir sua segurança e eficácia. Ainda assim, existem efeitos colaterais indesejáveis, assim como em todo tratamento utilizando fármacos, principalmente em populações fisicamente frágeis e com alta prevalência de doenças crônicas (65). Entre eles está o risco de desenvolvimento de câncer de próstata, visto que o tratamento tende a aumentar a proliferação celular da próstata e conseqüentemente aumentar as concentrações do antígeno específico da próstata, mais conhecido como PSA (*prostate specific antigen*). Outros biomarcadores importantes também precisam receber acompanhamento direto, pois também existe o risco aumentado de ginecomastia e hepatotoxicidade. Além disso, o tratamento com reposição de testosterona é contraindicado em pacientes com câncer de pulmão ou de próstata (66), naqueles com hematócrito acima de 55%, com concentrações elevadas de antígeno específico da próstata (PSA>4ng/dl), pacientes em tratamento contra tumores malignos com uso de quimioterapia e

radioterapia, principalmente quando da existência de tumores prostáticos malignos (17, 65)

#### 4. APTIDÃO FÍSICA RELACIONADA À SAÚDE E QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida depende de fatores multidimensionais, sendo a saúde um de seus componentes fundamentais. Já é consenso que a avaliação global da saúde não deve observar somente a presença de doenças, mas deve compreender também os aspectos físicos e psicológicos.

Com relação à importância dos aspectos físicos, eles podem ser englobados no conceito de aptidão física, que é definida como a habilidade de realizar tarefas diárias com vigor e atenção, de modo que o dispêndio de energia não leve à fadiga e possibilite aproveitar o tempo livre para atividades de lazer (67). O Colégio Americano de Medicina do Esporte define aptidão física relacionada à saúde como um “conjunto de atributos que as pessoas têm ou obtêm, os quais estão relacionados com a habilidade de realizar atividades físicas” (68). A avaliação da saúde de um indivíduo compreende a caracterização clínica e o histórico médico, mas, juntamente com a avaliação da aptidão física, pode ajudar a avaliar a saúde como um todo.

A aptidão física foi classicamente dividida em componentes relacionados à saúde e outros relacionados ao desempenho físico. Os componentes da aptidão física relacionada à saúde são: Composição corporal, aptidão cardiorrespiratória, força e resistência muscular e flexibilidade articular. Os componentes de aptidão física relacionada ao desempenho são: agilidade, equilíbrio, coordenação motora, velocidade, potência e tempo de reação (69)

O foco do presente estudo será sobre a influência dos componentes relacionados à saúde e, por associação ou consequência, à qualidade de vida.

#### **4.1 Força e resistência muscular**

Força muscular é a quantidade de tensão que um músculo ou grupamento muscular pode gerar através de uma ação muscular em um determinado padrão de movimento (35, 70). A força está relacionada com a área de secção transversal do grupamento muscular envolvido e com a capacidade de ativação neural de suas unidades motoras. A resistência muscular é a capacidade de manutenção da força muscular por um determinado período de tempo (71).

A manutenção da força e resistência muscular pode influenciar na execução de atividades da vida diária. Portanto, níveis inadequados desses componentes podem influenciar negativamente a qualidade de vida e independência dos indivíduos (72), sendo até mesmo preditores de mortalidade em determinadas populações, como em indivíduos idosos (73, 74). Nos últimos anos, pesquisas vêm apontando para o fato de a força muscular ser componente essencial da aptidão física relacionada à saúde, demonstrando promover, de modo independente, um efeito protetor na mortalidade por todas as causas e de câncer, auxiliando no controle de fatores de risco coronarianos (75).

#### **4.2 Capacidade Aeróbia**

Capacidade aeróbia é a capacidade do sistema cardiopulmonar em utilizar o oxigênio como fonte de energia. Pode-se considerar a medida do consumo máximo de oxigênio como a principal medida de aptidão física relacionada à saúde pelo fato de a diminuição da capacidade aeróbia estar claramente relacionada com uma maior mortalidade e risco de desenvolvimento de doenças coronarianas, sendo o componente pelo qual foi direcionada a maior parte das pesquisas de saúde em geral até hoje (76). Alguns estudos destacam a associação entre a prática regular de exercícios aeróbios na manutenção e recuperação da saúde coronariana e prevenção de doenças (77). Um grande estudo de meta-análise concluiu que uma capacidade aeróbia máxima maior que 7.9 MET's estaria associada a menores taxas de mortalidade e incidência de doenças coronarianas quando comparadas a medidas de capacidade aeróbia máxima inferiores a este valor (78).

### **4.3 Composição Corporal**

A composição corporal é o resultado da distribuição e quantidade de gordura, massa muscular e massa óssea no corpo.

Todos estes componentes da composição corporal tem sua devida importância para a saúde. Sabe-se que o índice de massa corporal elevado e o excesso de gordura corporal estão relacionados com grande parte das doenças crônicas e com aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares (79). Um estudo prospectivo com duração de 10 anos em uma grande amostra de homens e mulheres demonstrou que o IMC acima de 25 estaria associado a um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão e morte súbita (80).

Já a perda da massa muscular é definida como sarcopenia e está relacionada com a diminuição da força e resistência muscular e da performance física em geral (81). A sarcopenia pode levar a perdas na capacidade funcional e execução de atividades da vida diária, além de estar eventualmente associada a uma maior mortalidade (71, 82, 83).

A diminuição da massa e densidade óssea é denominada de osteoporose. Com o avançar da idade, existe uma diminuição da densidade óssea que está relacionada com uma maior incidência de fraturas (84), as quais podem levar a longos períodos de hospitalizações e desencadear outras doenças até chegar à morte. Fraturas relacionadas com a osteoporose são responsáveis por crescentes custos no sistema de saúde e estima-se que com isso alguns países chegam a gastar, anualmente, mais de 17 bilhões de dólares (85).

Os fortes impactos na qualidade de vida e nos custos em saúde demonstram a importância do estudo da composição corporal e suas relações com a saúde global.

### **4.4 Flexibilidade**

A flexibilidade é a capacidade de amplitude de movimento de uma determinada articulação ou conjunto de articulações, dentro dos limites morfológicos (71).

A importância da flexibilidade na prevenção de lesões ainda é bastante controversa na literatura (86), entretanto, níveis inadequados de flexibilidade da cadeia posterior (ex: lombar e posteriores de coxa) podem estar relacionados com a incidência de lombalgias (87) e a falta de flexibilidade em algumas articulações pode até mesmo dificultar a execução de atividades da vida diária em populações fisicamente mais frágeis (88). Por outro lado, a flexibilidade dinâmica pode ser importante no desempenho de algumas atividades esportivas (86).

Tendo em vista a importância dos componentes de aptidão física para a manutenção da saúde na população em geral, há de se esperar um risco para saúde ainda maior nos casos de indivíduos com hipogonadismo congênito, uma vez que não foi possível a ação de um hormônio tão importante durante grande parte da vida, até o início do tratamento.

## 5. ASSOCIAÇÕES ENTRE REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA E APTIDÃO FÍSICA RELACIONADA À SAÚDE

A reposição hormonal com testosterona é uma forma reconhecida de restaurar as concentrações plasmáticas de testosterona na tentativa de recuperar os sistemas afetados e deve ser utilizada por aqueles em que os exames clínicos e laboratoriais confirmaram a deficiência androgênica (89). O tratamento regular pretende aliviar os sintomas indesejáveis, e os efeitos terapêuticos esperados são a melhora na função sexual, crescimento de pelos corporais, melhora do humor, sensação de bem estar, alívio de sintomas de depressão, melhora no vigor físico e aumento das células vermelhas do sangue, além de possíveis efeitos positivos no controle da obesidade e dos fatores de risco para síndrome metabólica (17, 26, 90-96).

Alguns estudos com indivíduos em tratamento de reposição androgênica avaliaram, mais especificamente, os efeitos do tratamento no índice de massa corporal (97), circunferência da cintura (98), relação cintura-quadril (97), massa magra (27, 28, 99-105), massa gorda (27, 99, 103-105), massa óssea (102), força de preensão manual (105), pico de torque isocinético (27, 99, 105), força voluntária

máxima (28, 100, 101, 103), potência anaeróbia (27), resistência muscular (27), resistência aeróbia (101, 102) e índices de qualidade de vida (102, 104-106). Contudo, ainda são escassos os trabalhos que avaliem a eficácia do tratamento do hipogonadismo, seja ele hipo ou hipergonadotrófico, com relação aos componentes da aptidão física relacionada à saúde comparativamente ao grupo controle de características físicas e culturais semelhantes. Entre esses componentes, poucos estudos relataram melhora na força e resistência muscular e da função física em geral, mas os resultados encontrados ainda não são conclusivos. A maioria dos estudos incluíram homens com hipogonadismo de início tardio, e poucos avaliaram a qualidade de vida destes pacientes. O hipogonadismo masculino congênito é, portanto, condição ainda muito menos frequente, mas com grande potencial de contribuição na compreensão das relações entre a reposição de testosterona e os componentes de aptidão física voltada para a saúde.

Com os achados encontrados na literatura especializada é plausível admitir que exista diminuição, de variados graus, das capacidades físicas relacionadas à saúde em indivíduos com hipogonadismo congênito. Em resumo, muitos dos efeitos esperados estão relacionados, portanto, com os componentes de aptidão física relacionada à saúde, principalmente na força muscular, composição corporal e capacidade aeróbia. Porém ainda não está claro se o tratamento é eficiente em reestabelecer às capacidades físicas e qualidade de vida, em indivíduos que foram privados da ação da testosterona endógena durante toda a vida, a níveis semelhantes ao de indivíduos clinicamente saudáveis. Além disso, não identificamos nenhum estudo que tenha avaliado todos os componentes da aptidão física.

Diante do quadro de deficiência crônica e severa de testosterona presente nos homens com hipogonadismo congênito, faz-se necessário avaliar se a reposição exógena é eficiente para manutenção de níveis mínimos dos componentes da aptidão física relacionada à saúde, assim como na melhoria da qualidade de vida.

## OBJETIVOS

### 1. GERAIS

Avaliar comparativamente a aptidão física relacionada à saúde entre homens com diagnóstico de hipogonadismo congênito em uso de terapia de reposição com testosterona (grupo hipogonadismo) e pares clinicamente saudáveis (grupo controle).

### 2. ESPECÍFICOS

- 1- Avaliar a aptidão física relacionada à saúde de homens com hipogonadismo congênito (grupo hipogonadismo) tratados com testosterona exógena comparativamente a pares clinicamente saudáveis (grupo controle), em dois momentos distintos.
- 2- Verificar associação entre a concentração plasmática de testosterona e a força muscular em dois momentos distintos, em homens com hipogonadismo congênito tratados e em pares clinicamente saudáveis.
- 3- Avaliar a qualidade de vida de homens com hipogonadismo congênito tratados comparativamente a pares clinicamente saudáveis.
- 4- Comparar a aptidão física para a saúde entre o sétimo e o décimo quarto dia após a aplicação da dose de testosterona exógena no grupo de homens com hipogonadismo congênito em tratamento de reposição androgênica, e destes com seus pares clinicamente saudáveis, em dois momentos distintos correspondentes.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional, de delineamento transversal, analítico e descritivo, com indivíduos do sexo masculino, recrutados no Distrito Federal, no ano de 2012.

A amostra foi constituída de um grupo de pacientes com Hipogonadismo Congênito (Grupo Hipogonadismo - GH) em tratamento ambulatorial com reposição hormonal, e um Grupo Controle (GC) de voluntários clinicamente saudáveis.

### 1.CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

#### 1.1 Grupo Hipogonadismo

A amostra que constituiu o grupo hipogonadismo congênito foi selecionada por conveniência, entre voluntários com diagnóstico previamente estabelecido de hipogonadismo hipergonadotrófico (primário) ou hipogonadotrófico (secundário), que estivessem em terapia regular de reposição plena de testosterona, por via injetável, intramuscular, com formulação de curta ação, há pelo menos um ano. Foram incluídos somente indivíduos que já apresentassem desenvolvimento puberal completo no momento do estudo, isto é, em estágio G5P5 de Tanner (107), induzido após início da terapia hormonal.

O diagnóstico de hipogonadismo congênito baseou-se em aspectos clínicos e laboratoriais definidos de acordo com o consenso da Sociedade Americana de Endocrinologia – *Endocrine Society* (17), que incluem desenvolvimento puberal ausente ou incompleto, caracterizado por hábito eunucoide, genitália e caracteres sexuais secundários hipodesenvolvidos, sintomas de perda de libido e disfunção erétil. Os critérios laboratoriais baseiam-se no achado inequívoco de concentrações de testosterona plasmática total baixa (<300 ng/dL), com concentrações baixas de gonadotrofinas (hormônio luteinizante-LH e hormônio folículo estimulante-FSH) no caso de hipogonadismo hipogonadotrófico, e altas no hipogonadismo hipergonadotrófico.

Não foram incluídos os casos de hipogonadismo associado a outras deficiências de hormônios do eixo hipotálamo-hipofisário (panhipopituitarismo, hipotireoidismo, hipocortisolismo, deficiência de hormônio do crescimento), hipogonadismo secundário a hiperprolactinemia ou hipercortisolismo, e ainda outras causas de hipogonadismo adquirido, como no caso de indivíduos submetidos a tratamento com quimioterapia e radioterapia, síndrome da imunodeficiência adquirida e envelhecimento. Também não foram incluídos os indivíduos com hipogonadismo hipergonadotrófico associado à genitália ambígua.

Todos esses critérios foram avaliados seguindo a rotina de caracterização clínica dos pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Endocrinologia das Gônadas e Adrenais do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília – HUB. Os sujeitos foram selecionados conforme os critérios de inclusão estabelecidos e avaliados por médicos endocrinologistas especialistas integrantes deste serviço. A maioria dos sujeitos com hipogonadismo congênito é acompanhada no próprio HUB (n=7) e alguns foram encaminhados de outros serviços (n=2), passando então a serem acompanhados no ambulatório do HUB.

## **1.2 Grupo Controle**

Para fazer parte do Grupo Controle, os voluntários deveriam ser clinicamente saudáveis e aptos para a prática de atividade física. Não foram incluídos os tabagistas, usuários de qualquer substância química, medicamento e/ou substância que alterasse o desempenho físico ou a concentração plasmática de testosterona. O GC foi selecionado após as coletas dos dados do grupo hipogonadismo, visando-se compor grupo com características semelhantes às do GH no que se refere às variáveis idade, índice de massa corporal e nível de atividade física. O GC também foi selecionado por conveniência, entre estudantes universitários e pessoas da comunidade, moradores da cidade do Distrito Federal, que atendessem aos critérios de inclusão/exclusão.

## 2. CARACTERÍSTICA DA AMOSTRA

Foram recrutados inicialmente 14 pacientes para fazer parte do GH e 20 voluntários clinicamente saudáveis para o GC. No GH, três indivíduos não compareceram na data da coleta por motivos não informados aos pesquisadores, outro por motivo de doença familiar e um último por residir em outro estado e não ter recursos para o transporte (n=5). No GC, dois indivíduos foram excluídos por estarem utilizando medicamento para calvície (o qual pode alterar as concentrações de testosterona plasmática) (108) e outros dois eram fumantes eventuais (n=4). Sendo assim, no total, 25 indivíduos foram efetivamente recrutados para as análises realizadas neste estudo. O GH foi composto por 9 indivíduos previamente diagnosticados com HC (hipogonadismo hipogonadotrófico (n=8) e hipogonadismo hipergonadotrófico (n=1)). Para o GC, foram recrutados 16 indivíduos pareados pela idade ( $p=0,63$ ), IMC ( $p=0,38$ ) e nível de atividade física (NATF) com o GH.

Dois sujeitos do GC tiveram que repetir todo o protocolo experimental, pois não realizaram o segundo dia de avaliação na primeira participação (um deles apresentou quadro de cefaleia e o outro de infecção intestinal). Superadas as contraindicações temporárias, eles reiniciaram o protocolo.

## 3. CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO DO GRUPO HIPOGONADISMO

Os pacientes do GH recebiam tratamento prévio com testosterona exógena via injeções intramusculares. Cada paciente obedecia a esquemas terapêuticos individualizados, com intervalos entre aplicações variando entre 15 (n=4), 21 (n=3) ou 28 (n=2) dias. Sendo este um estudo observacional, optou-se pela não interferência nos protocolos de reposição hormonal, prescritos anteriormente em seus acompanhamentos, e que eram considerados adequados para o bem estar geral do paciente e para normalização de seus exames laboratoriais segundo os parâmetros clínicos avaliados nas consultas médicas ambulatoriais de rotina. Pelo mesmo motivo, a padronização do protocolo de avaliação do estudo foi realizada independentemente do esquema terapêutico. As formulações de testosterona em

uso pelos pacientes também dependeram do esquema terapêutico individual e da disponibilidade de medicamentos no mercado.

As formulações utilizadas pelos pacientes eram o cipionato de testosterona da marca Deposteron<sup>®</sup> 200 mg (n=8) ou o propionato de testosterona (associações de ésteres) da marca Durateston<sup>®</sup> 250 mg (n=1). Essas formulações são conhecidas por possuírem um tempo de meia vida de curta duração, com oscilações nas concentrações de testosterona total plasmática, conforme anteriormente detalhado no capítulo introdução (55, 109).

#### 4.PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

O protocolo experimental compreendeu dois dias de avaliações físicas em ambos os grupos. As variáveis de desfecho analisadas, segundo detalhamento abaixo, foram: concentração de testosterona total plasmática, qualidade de vida, composição corporal, capacidade cardiorrespiratória, força e resistência de membro inferior, força de membros superiores e flexibilidade. As avaliações foram realizadas conforme a sequência abaixo descrita e apresentada de forma esquemática na Figura 4.

1º dia (D1) - O voluntário era recebido no Laboratório de Força da Faculdade de Educação Física onde todos os detalhes da pesquisa eram esclarecidos. Depois de sanadas eventuais dúvidas, os voluntários foram orientados a ler e assinar integralmente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após os voluntários manifestarem por escrito sua concordância em participar da pesquisa, uma amostra de sangue era colhida e processada por profissional habilitado. Passava-se então à fase de aplicação dos questionários, avaliação da composição corporal, avaliação da força de membro superior, avaliação da flexibilidade, avaliação da força e resistência de membro inferior.

2º dia (D2) - Transcorridos exatos 7 dias do D1, o procedimento de coleta de sangue e processamento do plasma eram repetidos e em seguida eram avaliadas a força de membro superior, a flexibilidade e a força e a resistência de membro inferior, além da capacidade cardiorrespiratória ( $VO_2$ máx). Neste dia, a avaliação da capacidade cardiorrespiratória ( $VO_2$ máx) precedia a coleta de sangue a fim de evitar potencial interferência do estresse da coleta de sangue na estimativa deste parâmetro, que foi realizado pelo teste em repouso, conforme detalhado adiante.

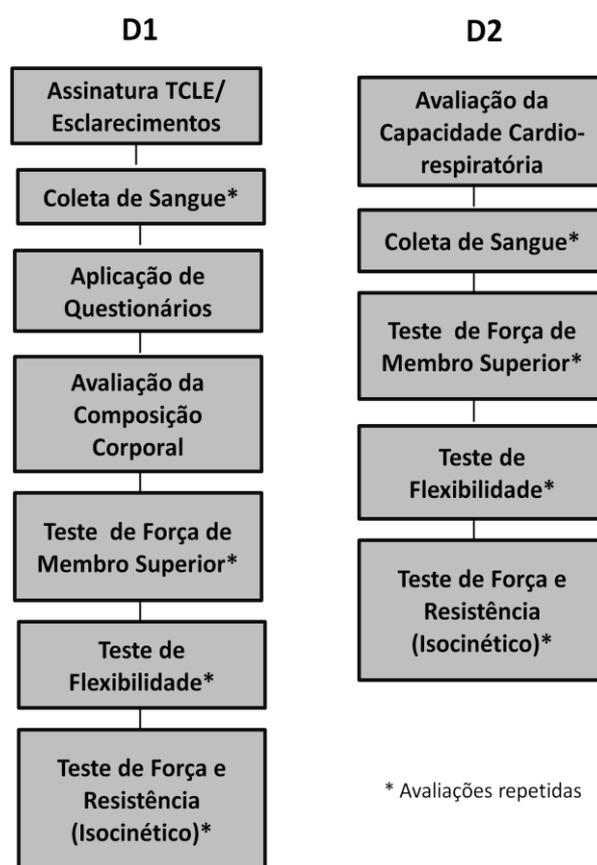


Figura 4 - Fluxograma da ordem de coleta dos dados, referente aos dois dias de avaliação.

#### 4.1 Avaliações no Grupo Hipogonadismo

As avaliações no GH foram realizadas nos momentos D1 e D2, planejados para coincidirem com as fases de estabilização do pico e fase da queda das concentrações de testosterona total plasmática, respectivamente. De acordo com a farmacocinética das formulações de testosterona de curta duração, a fase de

estabilização do pico ocorre entre 6-7 dias após a aplicação da medicação por via intramuscular, enquanto a fase da queda acontece entre 14-15 dias após esta mesma aplicação inicial (55, 109). Foi em consideração aos frequentes relatos dos pacientes, empiricamente identificados no Ambulatório de Endocrinologia das Gônadas e Adrenais do HUB, e considerando a farmacocinética desta formulação, que se optou por avaliar as variáveis de desfecho nestes dois momentos.

Por conveniência e em função da fase do ciclo de tratamento em que se encontravam nos dias de disponibilidade para participação na pesquisa, dois indivíduos realizaram o primeiro dia de teste na fase de queda da testosterona, enquanto os outros sete realizaram o primeiro dia de testes na fase de estabilização do pico da concentração de testosterona. Esta diferença na fase do ciclo para o primeiro dia de coleta foi um procedimento estrategicamente permitido com intuito de aumentar a validade interna do estudo, evitando que o aprendizado com os equipamentos distorcesse os resultados de comparações intragrupos para as diferentes fases do ciclo, além de facilitar a adesão dos voluntários do GH.

## **4.2 Avaliações no Grupo Controle**

A avaliação no GC ocorreu com a realização da mesma ordem de coleta de dados, nos mesmos moldes e intervalos entre avaliações do GH: qualquer dia de acordo com a disponibilidade do voluntário (D1) e outro momento exatamente 7 dias após o primeiro dia de avaliação (D2).

Haja vista a variação endógena das concentrações plasmáticas de testosterona, a possível variabilidade dos resultados nos testes físicos e para uma adequada comparação com o GH, o GC se submeteu também a duas avaliações e duas coletas sanguíneas, permitindo-se assim comparações intra e inter grupos. Após o término da coleta dos dados, os resultados obtidos nas medidas repetidas foram aleatoriamente alocados como D1 ou D2.

Considerando que não há expectativa de modificação significativa da capacidade cardiorrespiratória e da composição corporal no intervalo de sete dias, essas variáveis foram avaliadas uma única vez. Para evitar possíveis vieses de difícil

controle, foi solicitado aos voluntários que mantivessem suas rotinas de vida, no intervalo de tempo entre as duas avaliações.

## 5. COLETA DAS AMOSTRAS PARA DOSAGEM HORMONAL

As coletas de sangue foram realizadas por um profissional capacitado, no Laboratório de Força da Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília.

Foram coletadas amostras de 4 mL de sangue total através de punção de veia superficial de um dos braços, de acordo com o ilustrado na Figura 5. A amostra de sangue era coletada em tubo plástico, sem anticoagulante, contendo gel ativador de coágulo. Imediatamente após a coleta, o sangue era centrifugado a 3500 rpm, durante 5 min, para que ocorresse a separação do plasma. Este foi coletado por pipetagem e armazenado em microtubos do tipo *Eppendorf* devidamente identificados, a  $-20^{\circ}$  Celsius, até o momento da realização da dosagem de testosterona total, a qual foi realizada no Laboratório Sabin dentro de um período máximo de 3 meses após a coleta. Como padronização geral e para evitar a variação circadiana das concentrações de testosterona plasmática no GC (110) – uma vez que o grupo hipogonadismo não produz testosterona pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (111) – as amostras foram coletadas sempre no período da manhã, entre 8 e 11 horas (112).



Figura 5 - Foto ilustrativa da coleta de sangue realizada no Laboratório de Força da Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília

A coleta de sangue para dosagem dos valores de testosterona foi realizada nos dois momentos (D1 e D2) para os dois grupos.

O método para dosagem de testosterona total utilizado no presente estudo, o qual foi aprovado e gentilmente cedido pelo Núcleo de Apoio à Pesquisa do Laboratório e Instituto Sabin, foi o imunoensaio por quimiluminescência (valor de referência para diagnóstico de <240 ng/dL). Trata-se de método comumente utilizado e largamente aceito para mensuração de testosterona total plasmática na prática clínica (113)

## 6. QUESTIONÁRIOS

Os questionários para avaliação da qualidade de vida (WHOQOL), prontidão para prática de atividade física (PAR-Q) e nível de atividade física (IPAQ) foram aplicados em forma de entrevista no primeiro dia de avaliação, antes das avaliações físicas e da coleta sanguínea para ambos os grupos, na ordem abaixo.

### 6.1 Prontidão para Atividade Física

A prontidão para participação em atividades físicas e o risco pré-participação foram avaliados através da aplicação do questionário *Physical Activity Readiness Questionnaire* (PAR-Q, Anexo A) (114, 115), antes de qualquer teste físico.

Para viabilizar a participação no estudo, os indivíduos deveriam responder todos os itens negativamente.

Foi realizada adicionalmente uma estratificação de risco coronariano na tentativa de identificar qualquer impossibilidade dos potenciais voluntários em realizar os testes (Anexo B).

O resultado da avaliação do risco de desenvolvimento de doenças cardíacas através da estratificação de risco coronariano indicou que no GH havia 2 (22.2%) indivíduos com risco moderado e 7 (77.8%) com risco baixo, enquanto no GC havia 3 (18.8%) indivíduos com risco moderado e 13 (81.2%) com risco baixo.

## 6.2 Nível de Atividade Física

O questionário internacional de atividade física - IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) foi utilizado para avaliar o nível de atividade física (116, 117). Este instrumento é um questionário (Anexo C) devidamente validado também na versão em português (118) e é amplamente utilizado na literatura como forma de avaliar o nível de atividade física.

Os indivíduos foram devidamente separados em ativos (AT - muito ativos e ativos) e insuficientemente ativos (IA - insuficientemente ativos A, insuficientemente ativos B e sedentários) de acordo com as recomendações do Colégio Americano de Medicina do Esporte (68).

## 6.3 Qualidade de Vida

Para avaliar a qualidade de vida foi aplicado o questionário indicado pela Organização Mundial de Saúde em sua versão abreviada (*World Health Organization Questionnaire of Quality of Life - WHOQQOL*) (Anexo D). Este questionário utiliza perguntas subjetivas relativas às duas últimas semanas para caracterizar quantitativamente a qualidade de vida dos sujeitos, em 4 domínios: Físico, Psicológico, Social e Ambiental. Ele é composto por 26 perguntas em português, devidamente validadas para a população brasileira, cujas respostas são organizadas em uma escala que pode variar de 1 a 5, de acordo com suas respectivas legendas. Para obtenção dos escores de 0 a 100 dos 4 domínios da QV, empregou-se algoritmo em ambiente do software SPSS<sup>®</sup>, disponibilizado pelo grupo de validação deste questionário no Brasil, onde maiores valores indicam melhor QV em cada domínio (119, 120) .

## 7. AVALIAÇÕES FÍSICAS

Todos os testes físicos foram realizados durante o período da manhã, no Laboratório de Fisiologia do Exercício e no Laboratório de Força da Faculdade de Educação Física na Universidade de Brasília. Os protocolos tiveram, em média, duração total de 1 hora e 30 minutos, cada dia.

Os testes foram escolhidos com base nas recomendações do Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM) para avaliações físicas (121) e foram realizados por um único avaliador.

Para evitar possível interferência nos resultados, evitou-se contato entre os voluntários e optou-se por fornecer os resultados individuais somente após o término da segunda avaliação. Destaca-se ainda que a sequência dos testes físicos foi estrategicamente escolhida para evitar a interferência de um teste em outro, respeitando-se o nível de desgaste previsto para cada teste, as vias energéticas e segmentos corporais envolvidos.

### 7.1 Pressão Arterial

Para aferição da pressão arterial (PA) foi utilizado um esfigmomanômetro aneróide com braçadeira padrão e estetoscópio duplo da marca Premium<sup>®</sup> (Figura 6).

A pressão arterial em repouso foi mensurada com o indivíduo em decúbito dorsal, e em pé, na posição ortostática.

A medição foi padronizada sempre no membro superior direito e o indivíduo deveria permanecer por pelo menos dois minutos em cada posição antes da aferição.



Figura 6. Foto ilustrativa da medição da pressão arterial em repouso realizada no Laboratório de Ergoespirometria da Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília. Mesmo local onde foram realizadas as medições da frequência cardíaca e respiratória em repouso e o teste do consumo máximo de oxigênio estimado.

## 7.2 Frequência Cardíaca

A frequência cardíaca (FC) em repouso foi mensurada utilizando o frequencímetro da marca Polar<sup>®</sup>, modelo RS800CX. O indivíduo devia permanecer em decúbito dorsal por pelo menos dois minutos.

Os valores de PA e FC foram medidos como mais um mecanismo de segurança dos voluntários e também para caracterização funcional da amostra, além de serem também alvos de análise.

## 7.3 Frequência Respiratória

A frequência respiratória foi mensurada através da observação ocular dos ciclos respiratórios durante um minuto, imediatamente após as medidas de frequência cardíaca em repouso.

## 7.4 Composição corporal

Para medida da composição corporal foram utilizados o IMC e medidas antropométricas de circunferências da cintura (CC), abdômen (CA) e quadril (CQ).

### 7.4.1 Massa corporal, Altura e IMC

A massa corporal total foi medida utilizando uma balança Filizola<sup>®</sup>, com os indivíduos descalços e usando roupas leves. A altura foi medida através do estadiômetro Sanny<sup>®</sup>. De posse das medidas de peso e altura, calculou-se o IMC pela fórmula de Quetelet, dividindo-se a massa corporal em quilogramas pelo quadrado da altura em metros.

### 7.4.2 Circunferência do Abdômen, Cintura e Quadril

Adicionalmente, foram avaliadas as circunferências da cintura (Figura 7), abdômen e quadril, utilizando uma fita antropométrica metálica. As medições foram realizadas de acordo com as recomendações do ACSM (121).



Figura 7 -Foto ilustrativa da medição da circunferência da cintura realizada no Laboratório de Cineantropometria da Faculdade de Educação Física na Universidade de Brasília.

## 7.5 Força Muscular de Membros Superiores

O teste de preensão manual foi utilizado para avaliação da força muscular de membros superiores através do dinamômetro manual da marca Jamar<sup>®</sup> (Figura 8).

O avaliado foi instruído a permanecer na posição sentada com os cotovelos flexionados em um ângulo de 90 graus. Foi solicitado que o sujeito realizasse força voluntária máxima de preensão manual da mão dominante e da mão não dominante. Após três repetições alternadas de cada mão, foi considerado o maior valor. Foi padronizado um minuto de descanso entre cada repetição com intuito de recuperar totalmente as vias energéticas e evitar possíveis aumentos na pressão arterial. Estímulos verbais foram utilizados para garantir que o sujeito realizasse a maior força possível. A pegada no equipamento foi padronizada e movimentos adicionais não foram permitidos.

Este teste é validado e amplamente utilizado na literatura especializada com objetivo de avaliar a força de membros superiores (122, 123).



Figura 8 - Foto ilustrativa do teste de força de preensão manual realizado no Laboratório de Cineantropometria da Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília utilizando o dinamômetro manual

## 7.6 Flexibilidade

O teste de sentar-e-alcançar foi utilizado para avaliar a flexibilidade, através do equipamento conhecido como banco de Wells.

O sujeito foi instruído a permanecer na posição sentada, com os joelhos estendidos e solas dos pés bem apoiadas no equipamento. O sujeito deveria inspirar o ar profundamente e expirar em seguida enquanto flexionava o tronco à frente com objetivo de alcançar a máxima distância possível com as mãos sobrepostas (Figura 9). O resultado utilizado foi a maior medição entre três tentativas.

Cuidados foram tomados para evitar que os joelhos dos voluntários flexionassem durante o teste e para assegurar que as mãos estivessem sempre sobrepostas. Somente as tentativas executadas corretamente foram consideradas. Esta é uma medida da flexibilidade da cadeia posterior (lombar e bíceps femoral) recomendada para avaliação da flexibilidade (124). O banco de Wells tem dimensões que atendem as especificações recomendadas pelo ACSM (121).

Um indivíduo do GH não realizou teste de flexibilidade por reportar dor lombar no dia anterior aos testes.



Figura 9 - Foto ilustrativa do teste de sentar-e-alcançar realizado no Laboratório de Cineantropometria da Faculdade de Educação Física na Universidade de Brasília utilizando o equipamento banco de Wells

## 7.7 Força e Resistência Muscular de Membro Inferior

Para avaliação da força e resistência muscular de membro inferior foi utilizado o dinamômetro isocinético Biodex System 3<sup>®</sup>, seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Fisiologia do Exercício (125).

O avaliado foi posicionado sentado na cadeira do equipamento e devidamente fixado por dois cintos diagonais no tronco e um transversal na cintura, com intuito de evitar movimentos adicionais que pudessem interferir nos resultados. O eixo do braço de força do equipamento foi ajustado para coincidir com o eixo da articulação do joelho (Figura 10). A amplitude utilizada foi de 85° a partir da extensão completa do joelho, de modo que não causasse desconforto ao avaliado.

Antes dos testes, os indivíduos foram instruídos sobre sua realização e foram retiradas quaisquer dúvidas sobre os procedimentos. O indivíduo foi orientado a realizar força concêntrica máxima de extensão do joelho a cada repetição. O equipamento registra então a resposta equivalente a força aplicada pelo sujeito. Durante todo o teste houve estímulo verbal vigoroso para tentar garantir que todas as repetições fossem executadas em intensidade máxima.

As calibrações do equipamento foram realizadas a cada semana, de acordo com as instruções do fabricante.

O equipamento dinamômetro isocinético tem sido usado amplamente na literatura por permitir uma rápida quantificação de parâmetros relacionados à função muscular dinâmica como a força e a resistência. A avaliação da força e resistência muscular por meio do teste dinâmico de extensão de joelho utilizando o dinamômetro isocinético é considerada padrão-ouro para esta finalidade (125-128)



Figura 10 - Foto ilustrativa do teste de força muscular isocinética de extensão do joelho realizado no Laboratório de Força da Faculdade de Educação Física na Universidade de Brasília, utilizando o equipamento dinamômetro isocinético

#### 7.7.1 Pico de Torque

O pico de torque de extensão do joelho foi utilizado como medida da força muscular de membro inferior.

Após todas as instruções, foi realizada uma série com dez repetições submáximas na velocidade de 180 graus por segundo como forma de aquecimento e familiarização com o equipamento.

Foram executadas duas séries máximas de quatro repetições de extensão do joelho direito a 60 graus por segundo, com um minuto de descanso entre as séries, onde foi considerado o maior pico de torque dentre as repetições (129).

#### 7.7.2 Trabalho Total e Índice de Fadiga

O trabalho total e o índice de fadiga foram utilizados para medir a resistência muscular de membro inferior. A avaliação da resistência muscular de extensão do joelho foi realizada dois minutos após o protocolo de pico de torque. Foram executadas 30 repetições máximas a uma velocidade de 180 graus por segundo. O trabalho total foi calculado através da soma do pico de torque de todas as

repetições. O percentual de fadiga foi calculado utilizando a diferença percentual da média dos picos de torque das primeiras cinco repetições (exceto a primeira) pela média do pico de torque das cinco repetições finais..

O protocolo teve que ser adaptado para evitar desgaste físico excessivo dos voluntários, realizando-se então 30 repetições ao invés de 50 (125).

## 7.8 Capacidade Aeróbia

A capacidade cardiorrespiratória foi estimada por meio do *Polar Fitness Test*, disponível no frequencímetro da marca Polar®, modelo RS800CX. O teste tem duração aproximada de 5 minutos e consiste em estimar o  $VO_2$ máx com o indivíduo na posição deitada em repouso. O algoritmo de cálculo se baseia na informação de variabilidade da FC, no gênero, no peso, na idade e no nível de atividade física. Este teste apresenta adequada acurácia para a finalidade proposta (130, 131)

## 8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A forma de análise dos dados compreende a análise descritiva das variáveis alvos, com base nos indicadores de tendência central e dispersão e uma análise inferencial inter e intra grupos.

Empregou-se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar o tipo de distribuição das variáveis contínuas. Dada a distribuição não Gaussiana de algumas variáveis, empregou-se estatística não paramétrica, com apresentação dos dados em valores medianos e extremos (inferior e superior).

As diferenças entre as diversas comparações detalhadas abaixo foram consideradas estatisticamente significativas quando as probabilidades bicaudais das suas ocorrências devidas ao acaso (erro tipo I) foram menores ou iguais a 5% ( $p < 0,05$ ). Consideraram-se ainda diferenças como tendência estatística quando,  $0,05 < p < 0,10$ .

## **8.1 Softwares**

As análises dos dados, cálculos matemáticos e composições gráficas foram realizadas com utilização dos softwares estatísticos GraphPad Prism<sup>®</sup> 5 e do Microsoft Office Excel<sup>®</sup> 2007.

## **8.2 Comparação Intragrupos (D1 vs D2)**

Os resultados referentes aos dois momentos de avaliação foram comparados dentro de cada grupo, para amostras dependentes e não paramétricas através do teste de Wilcoxon.

## **8.3 Comparação Intergrupos (GH vs GC)**

Para analisar as diferenças entre os grupos, foram comparados os valores de todas as variáveis com avaliações únicas (composição corporal, capacidade cardiorrespiratória, índices de qualidade de vida) usando o teste Mann-Whitney.

Foram comparados os valores de todas as variáveis com avaliações repetidas (D1 e D2) (força e resistência muscular de membro inferior, força muscular de membro superior e flexibilidade) entre os dois momentos de cada grupo (D1 do GH vs D1 do GC, D2 do GH vs D2 do GC) através do teste de Mann Whitney.

A exemplo do procedimento adotado para a comparação intragrupo, no GC os resultados dos momentos D1 e D2 seguiram alocação aleatória para comparação com o GH.

## 8.4 Correlação

Foram calculados os coeficientes de correlação entre os valores das concentrações de testosterona total plasmática e o pico de torque, através da correlação de Spearman ( $p < 0,05$ ). Foram também analisadas as correlações das concentrações de testosterona total com os demais componentes da aptidão física relacionada a saúde (dados não demonstrados).

## 9. ASPECTOS ÉTICOS

Todos os indivíduos leram e assinaram previamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido concordando com a participação neste estudo, o qual havia sido devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – CEP/UNB, de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Número de aprovação 129/11 (Anexo E).

## RESULTADOS

Tendo em vista as diferentes variáveis analisadas, optou-se por dividir a apresentação dos resultados em duas grandes categorias conforme o tipo de medida realizada, se medidas únicas ou repetidas.

Conforme descrito na seção de Métodos, foram realizadas medidas únicas somente das variáveis em que não se esperava mudança funcional no intervalo de sete dias definido para os dois momentos de avaliação no protocolo da pesquisa. Dessa maneira são apresentados os dados de caracterização da amostra, composição corporal, caracterização funcional, aptidão cardiorrespiratória e índices de qualidade de vida.

As medidas repetidas compreendem as concentrações de testosterona total plasmática, os dados de força e resistência muscular isocinéticas, força de preensão manual e flexibilidade.

Dentro de cada grande categoria de análise, instituiu-se outra subdivisão, conforme o tipo de comparação empregada: comparação intergrupos, quando os valores das variáveis do GH foram comparados àqueles apresentados pelo GC, e comparação intragrupos, quando foram comparados os dois momentos de avaliação (D1 e D2) dentro do mesmo grupo de indivíduos.

Por último, serão apresentados os dados relativos às análises de correlação entre as concentrações de testosterona total plasmática e o pico de torque isocinético nos dois grupos, para cada um dos diferentes dias de avaliação.

Considerando que a distribuição das variáveis analisadas foi não paramétrica, todos os valores estão apresentados como medianas (extremos).

A representação esquemática da estrutura da apresentação dos dados está ilustrada na Figura 11.

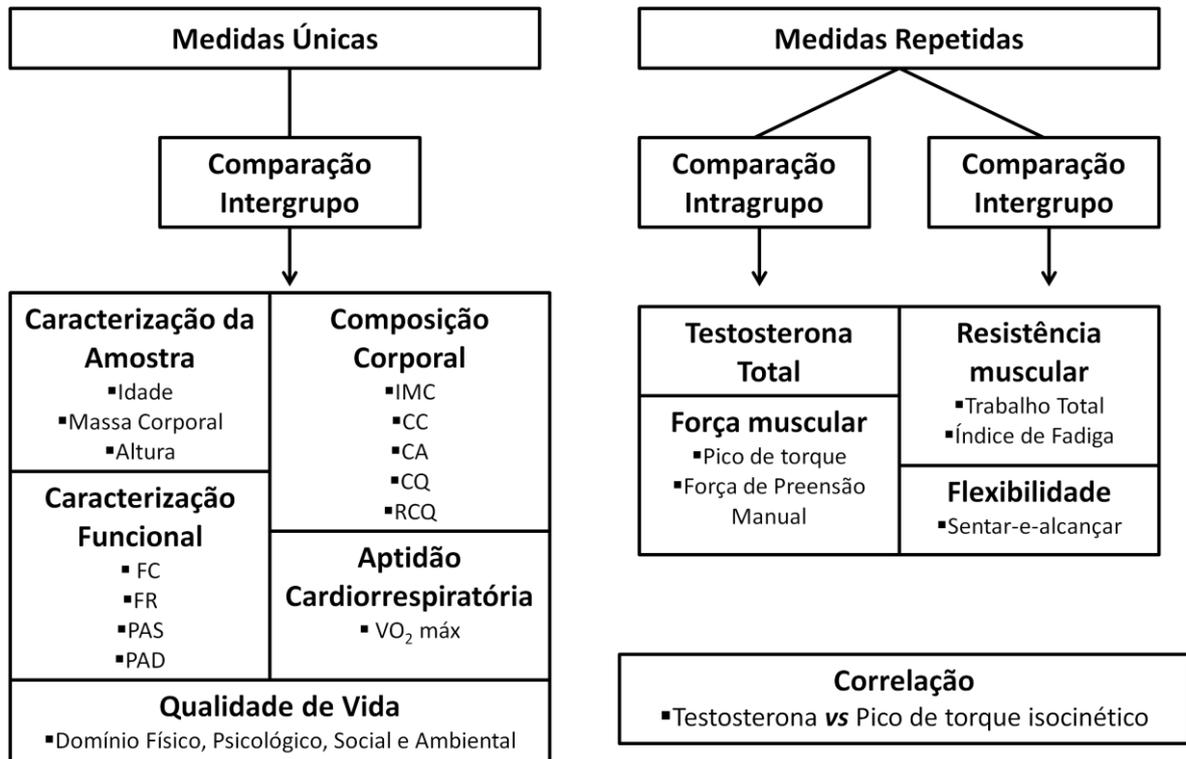


Figura 11 - Esquema ilustrativo da forma de apresentação dos dados

## 1. MEDIDAS ÚNICAS

### 1.1 Comparação Intergrupo das características da amostra, composição corporal e características funcionais

As características da amostra, a composição corporal e as características funcionais dos grupos avaliados encontram-se expressas na Tabela 2. Verificou-se que as medianas de idade, massa corporal e altura dos sujeitos de ambos os grupos foi semelhante, bem como o IMC e demais parâmetros avaliados. À exceção da frequência cardíaca de repouso (FC repouso), as demais características funcionais avaliadas também foram semelhantes entre os dois grupos. Destaca-se que a FC repouso foi 13,8% mais baixa entre os homens com hipogonadismo em comparação aos controles ( $p=0,04$ ).

Quanto ao nível de atividade física, observou-se semelhança entre a proporção de indivíduos que cumpriam as recomendações mínimas de atividade física para a saúde (Ativos) e aqueles que não cumpriam (Insuficientemente Ativos) entre os dois grupos. No GH, 4 indivíduos foram considerados ativos (44%) e 5 indivíduos foram considerados insuficientemente ativos (56%) enquanto no GC, 8 indivíduos foram considerados ativos (50%) e 8 indivíduos foram considerados insuficientemente ativos (50%).

Em relação à aptidão cardiorrespiratória, avaliada indiretamente pelo  $VO_2$ máx, também se verificou semelhança entre os dois grupos (Tabela 2).

Tabela 2 - Características da amostra, composição corporal, características funcionais e aptidão cardiorrespiratória dos indivíduos do Grupo Hipogonadismo e do Grupo Controle\*

	GH (n=9)	GC (n=16)	p-valor
Idade (anos)	22,0 (17,1-45,8)	24,3 (18,5-33,8)	0,63
Massa (kg)	73,5 (53,9-107,5)	73,2 (61,5-123,1)	0,93
Altura (m)	180,8 (164,0-190,4)	177,1 (165,4-188,2)	0,17
CC (cm)	79,2 (72,0-102,2)	80,0 (72,7-104,6)	0,36
CA (cm)	83,0 (75,0-106,0)	84,3 (76,0-119,0)	0,71
CQ (cm)	97,0 (85,3-110,1)	95,3 (87,0-120,0)	0,53
RCQ	0,83 (0,70-0,96)	0,86 (0,79-0,96)	0,13
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,4 (20,0-29,6)	23,6 (21,0-34,7)	0,38
PAS repouso (mmHg)	116,0 (100,0-124,0)	112,0 (90,0-124,0)	0,21
PAD repouso (mmHg)	76,0 (60,0-84,0)	70,0 (50,0-86,0)	0,28
FC repouso (bpm)	56,0 (44,0-66,0)	65,0 (52,0-87,0)	0,04 <sup>#</sup>
FR repouso (cpm)	18,0 (9,0-24,0)	15,5 (9,0-24,0)	0,71
$VO_2$ (ml·kg·min <sup>-1</sup> )	40,0 (32,0-57,0)	42,5 (30,0-57,0)	0,71

\* valores expressos como mediana (extremos).

GH, Grupo Hipogonadismo; GC, Grupo Controle.

p-valor, valor de "p" resultante da comparação entre os grupos GH e GC através do teste de Mann Whitney.

CC, Circunferência da Cintura; CA, Circunferência do Abdômen; CQ, Circunferência do Quadril; RCQ, Razão da cintura/quadril; IMC, Índice de Massa Corporal; PAS, Pressão Arterial Sistólica; PAD, Pressão Arterial Diastólica; FC, Frequência Cardíaca; FR, Frequência Respiratória;  $VO_2$ , Capacidade Aeróbia do Polar Fit Test<sup>®</sup>.

<sup>#</sup> p < 0,05.

## 1.2 Comparação Intergrupo dos Índices de Qualidade de Vida

Os índices de qualidade de vida, avaliados nos quatro domínios, estão expressos na Tabela 3. Destaca-se novamente a semelhança entre os grupos.

Tabela 3 - Índices da qualidade de vida do Grupo Hipogonadismo e do Grupo Controle\*

Domínios	GH	GC	p-valor
Físico	71,4(53,6-89,3)	75,0 (60,7-85,7)	0,22
Psicológico	75,0(45,8-95,8)	70,8(50,0-91,7)	0,41
Social	75,0(58,3-100,0)	75,0(50,0-100,0)	0,68
Ambiental	62,5(46,9-87,5)	64,1(34,4-81,3)	1,0

\* valores expressos como mediana (extremos).

GH, Grupo Hipogonadismo. GC, Grupo Controle.

p-valor, valor de "p" resultante da comparação entre os grupos GH e GC através do teste de Mann Whitney.

## 2.MEDIDAS REPETIDAS

### 2.1 Comparação Intragrupo GH

As medianas (extremos) da concentração de testosterona plasmática no GH foram estatisticamente diferentes entre a fase de estabilização do pico (D1) (574,8 [144,9-1298,0]ng/dL) e a fase de queda (D2) (228,0 [120,0-394,7]ng/dL) ( $p < 0,01$ ), conforme esperado (Figura 12).

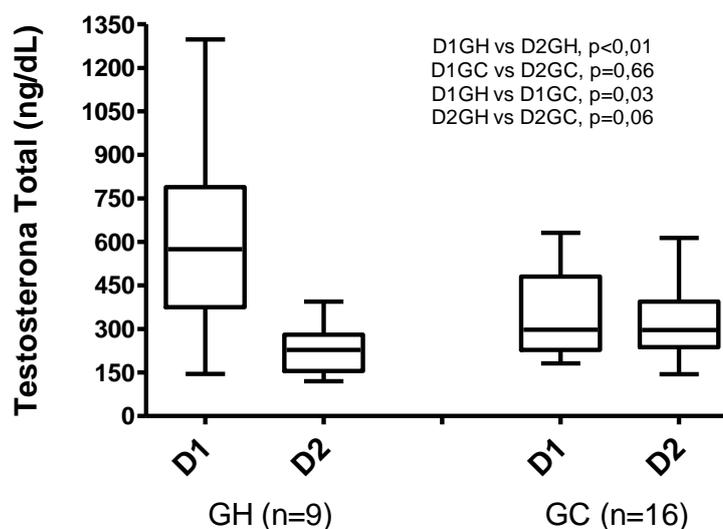


Figura 12 - Concentrações de testosterona plasmática (ng/mL) observadas no momento de estabilização do pico em indivíduos com hipogonadismo e primeiro dia de avaliação no grupo controle (D1) e na fase de queda no grupo com hipogonadismo e segundo dia de avaliação no grupo controle (D2)

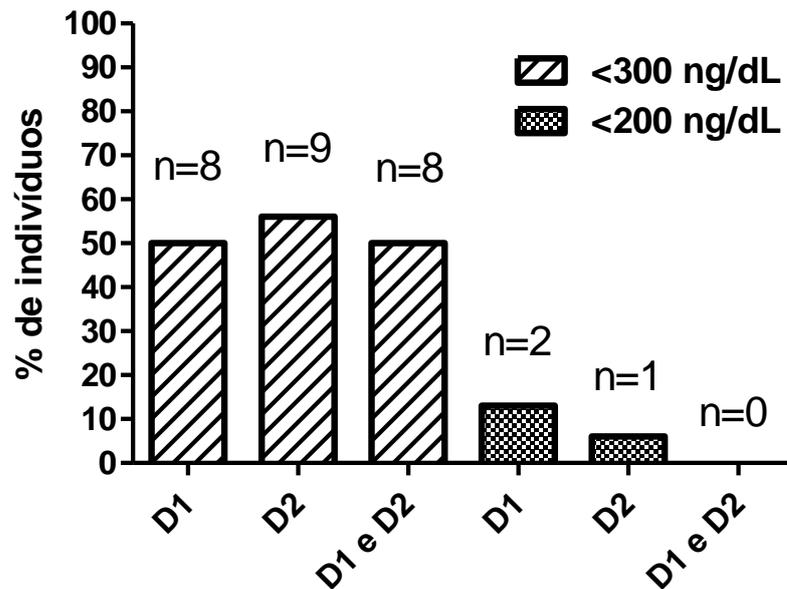
Os valores de pico de torque no D1 foram 242,3 [174,6-318,1]N·m, os quais foram semelhantes aos do D2: 260,5 [151,8-308,8]N·m) ( $p=0,30$ ). O mesmo comportamento foi observado na comparação dos dois dias de avaliação para as variáveis: trabalho total (4080,0 [2335,0-5050,0]J) vs 4118,0 [2150,0-5118,0]J) ( $p=0,82$ ), índice de fadiga (42,0 [29,5-52,0]% vs 42,8 [33,3-53,7]%) ( $p=0,25$ ), força de preensão manual dominante (50,0 [33,0-77,0]kgf vs 51,0 [36,0-76,0]kgf) ( $p=0,34$ ) e não dominante (51,0 [34,0-71,0]kgf vs 54,0 [35,0-72,0]kgf) ( $p=0,47$ ) e flexibilidade (28,9 [20,2-40,0]cm vs 29,2 [14,3-40,6]cm) ( $p=0,38$ ).

## 2.2 Comparação Intragrupo GC

Ao contrário do observado no GH, não foram observadas diferenças significativas nos dois dias de avaliação para os valores de concentração de testosterona plasmática entre os sujeitos do Grupo Controle (297,6 [181,7-631,4]ng/dL) vs (296,1 [144,0-613,5]ng/dl) ( $p=0,66$ ) (Figura 12).

Curiosamente, nesse grupo, observou-se que 50% (n=8) dos voluntários saudáveis, sem evidências clínicas de hipogonadismo, apresentaram valores de testosterona plasmática abaixo do ponto de corte definido para diagnóstico de hipogonadismo(17), isto é, abaixo de 300 ng/dL (Figura 13). Na tentativa de esclarecer esse resultado inesperado, optou-se por realizar uma terceira medida de testosterona plasmática, independente do protocolo de avaliação física, nos indivíduos que tiveram valores baixos nas duas medidas durante o protocolo de estudo. Observou-se resultado normal (>300 ng/dL) em todos os voluntários que repetiram esta terceira medida confirmatória (n=5) (Ver Apêndice A).

Ainda como tentativa de melhor compreender esse achado aparentemente inesperado, os indivíduos do GC que apresentaram testosterona baixa foram reclassificados de acordo com os valores de testosterona propostos no posicionamento da Sociedade Americana de Endocrinologia (2007) sobre ensaios laboratoriais para dosagem de testosterona. Segundo esse critério, apenas concentrações inferiores a 200 ng/dL seriam indicadas como diagnóstico de hipogonadismo (113). Por essa análise alternativa, nenhum indivíduo do grupo controle teria sido classificado com testosterona baixa nas duas medidas realizadas nos dias dos testes (Figura 13).



GH, Grupo Hipogonadismo. GC, Grupo Controle. D1, fase de estabilização do pico da concentração plasmática de testosterona no GH ou 1º momento de avaliação no GC. D2, fase de redução de concentração plasmática da testosterona no GH ou 2º momento de avaliação no GC.

Figura 13 - Proporção de indivíduos no **Grupo Controle** com testosterona abaixo do valor de referência segundo os critérios de diagnóstico de hipogonadismo da Sociedade Americana de Endocrinologia (2010) (<300ng/dL), e segundo o posicionamento sobre ensaios laboratoriais para dosagem de testosterona da Sociedade Americana de Endocrinologia (2007) (<200ng/dL), em pelo menos um dos dias de avaliação (D1 ou D2) e em ambos os dias de avaliação (D1 e D2)

Na análise da aptidão física relacionada à saúde, de maneira semelhante ao GH, não foram observadas diferenças significativas entre os dois dias de avaliação no GC para as variáveis: pico de torque: (226,2 [183,3-289,5]N·m vs 234,2 [200,0-315,4]N·m) (p=0,16); trabalho total: (3717,0 [3061,0-4524,0]J vs 3642,0 [3056,0-4809,0]J) (p=0,45); índice de fadiga: (39,9 [6,3-57,0]% vs 44,55 [12,4-58,6]%) (p=0,45); força de preensão manual dominante: (50,0 [39,0-63,0]kgf vs 49,0 [42,0-76,0]kgf) (p=0,81) e não dominante: (50,0 [35,0-61,0]kgf vs 50,0 [39,0-67,0]kgf) (p=0,34) e flexibilidade: (22,6 [2,5-39,6]cm vs 23,4 [1,3-38,7]cm) (p=0,92).

### 2.3 Comparação Intergrupo D1 do GH vs D1 do GC, D2 do GH vs D2 do GC

A concentração de testosterona relativa à fase do pico de concentração de testosterona plasmática (D1) no GH foi 93% maior quando comparada ao primeiro dia de avaliação do GC (574,8 [144,9-1298,0]ng/dL vs 297,6 [181,7-631,4]ng/dl) ( $p=0,03$ ). Já no D2 foi observada uma tendência de que a concentração de testosterona foi 23% menor neste grupo quando comparada ao segundo dia de avaliação no GC (228,0 [120,0-394,7]ng/dL vs 296,1 [144,0-613,5]ng/dl) ( $p=0,06$ ), conforme se observa na figura 12.

Os valores amostrais para as comparações entre os componentes da aptidão física relacionada à saúde, instituídas entre os dois grupos, em ambos os dias de avaliação, estão expressos na Tabela 4. Os dois grupos foram semelhantes em relação a todos os parâmetros físicos avaliados.

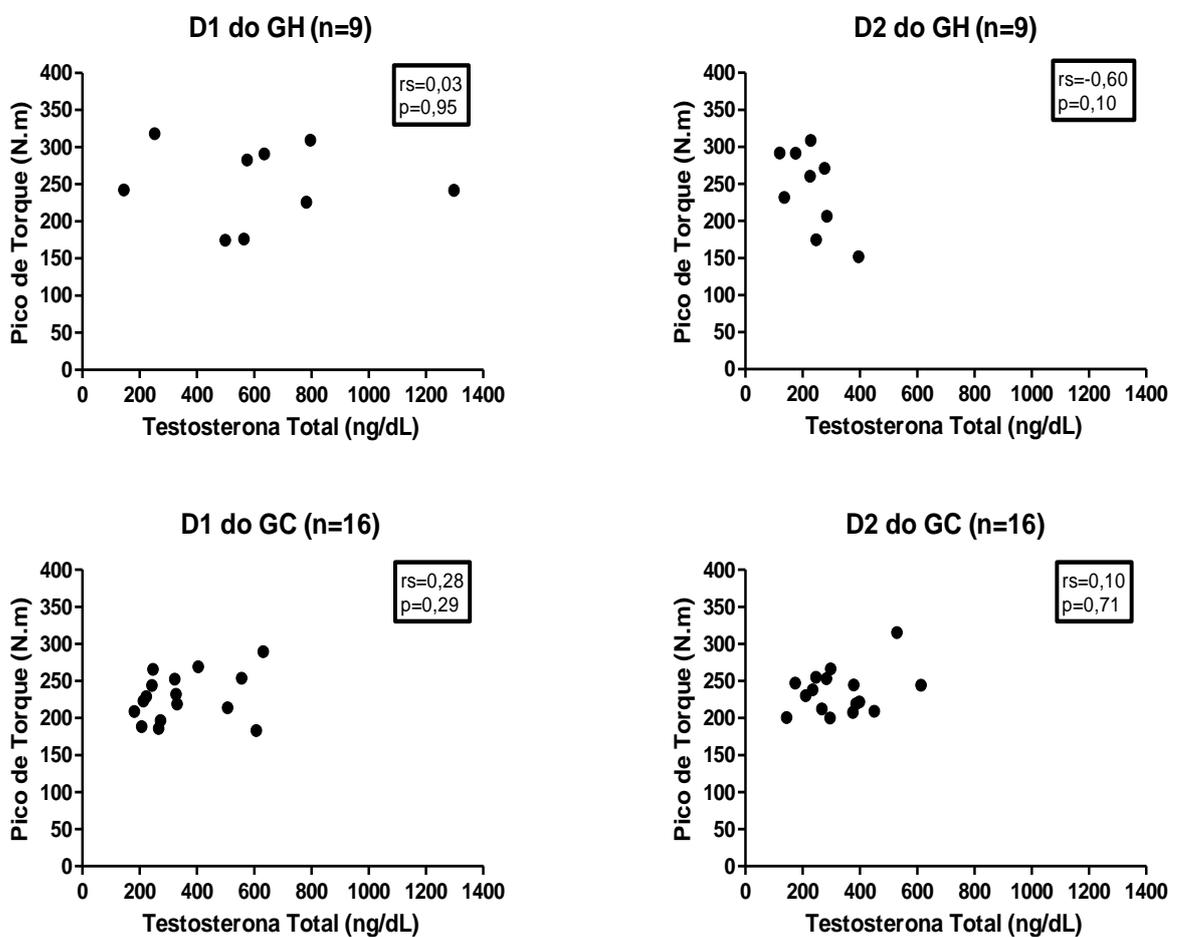
Tabela 4 - Comparação Intragrupo e Intergrupos dos componentes da aptidão física relacionada à saúde no Grupo Hipogonadismo e o Grupo Controle

	D1		D2		p-valor GH	p-valor GC	p-valor 1	p-valor 2
	GH	GC	GH	GC				
Pico de Torque 60°/s (N·m)	242,3 (174,6-318,1)	226,2 (183,3-289,5)	260,5 (151,8-308,8)	234,2 (200,0-315,4)	0,30	0,16	0,29	0,52
Trabalho Total (J)	4080,0 (2335,0-5050,0)	3717,0 (3061,0-4524,0)	4118,0 (2150,0-5118,0)	3642,0 (3056,0-4809,0)	0,82	0,45	0,32	0,48
Fadiga (%)	42,0 (29,5-52,0)	39,9 (6,3-57,0)	42,8 (33,3-53,7)	44,55 (12,4-58,6)	0,25	0,45	0,98	0,84
Força de PMd (kgf)	50,0 (33,0-77,0)	50,0 (39,0-63,0)	51,0 (36,0-76,0)	49,0 (42,0-76,0)	0,34	0,81	0,98	0,91
Força de PMnd (kgf)	51,0 (34,0-71,0)	50,0 (35,0-61,0)	54,0 (35,0-72,0)	50,0 (39,0-67,0)	0,47	0,34	0,84	1,0
Flexibilidade (cm)	28,9 (20,2-40,0)	22,6 (2,5-39,6)	29,2 (14,3-40,6)	23,4 (1,3-38,7)	0,38	0,92	0,10	0,11

GH, Grupo Hipogonadismo. GC, Grupo Controle. D1, fase de estabilização do pico da concentração plasmática de testosterona no GH ou 1º momento de avaliação no GC. D2, fase de redução de concentração plasmática da testosterona no GH ou 2º momento de avaliação no GC. p-valor GH, valor de "p" para o teste de Wilcoxon entre D1 e D2 no Grupo Hipogonadismo. p-valor GC, valor de "p" para o teste de Wilcoxon entre o D1 e D2 no Grupo Controle. p-valor 1, valor de "p" para o teste de Mann-Whitney entre o D1 do GH e D1 do GC. p-valor 2, valor de "p" para o teste de Mann-Whitney entre o D2 do GH e D2 do GC.

### 3. CORRELAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE TESTOSTERONA TOTAL COM O PICO DE TORQUE ISOCINÉTICO

As concentrações de testosterona total plasmática não tiveram correlação com o pico de torque isocinético de extensão do joelho em nenhum dos dois momentos de avaliação D1 ( $p=0,95$ ) e D2 ( $p=0,10$ ) do GH e D1 ( $p=0,29$ ) e D2 ( $p=0,71$ ) do GC (Figura 14).



GH, Grupo Hipogonadismo. GC, Grupo Controle. D1, fase de estabilização do pico da concentração plasmática de testosterona no GH ou 1º momento de avaliação no GC. D2, fase de redução de concentração plasmática da testosterona no GH ou 2º momento de avaliação no GC.

Figura 14 - Correlação das concentrações de testosterona total com o pico de torque isocinético no Grupo Hipogonadismo e Grupo Controle nos momentos de avaliação D1 e D2

## DISCUSSÃO

Os principais achados desta pesquisa mostram que homens com hipogonadismo congênito em tratamento de reposição com testosterona apresentam parâmetros de aptidão física relacionada à saúde semelhantes a seus pares clinicamente saudáveis avaliados. Os escores de qualidade de vida analisados também se mostraram equivalentes em ambos os grupos.

Tendo em vista as diferentes funções desempenhadas pela testosterona, com destaque para aquelas relacionadas à função muscular, o presente estudo buscou primariamente comparar a aptidão física relacionada à saúde entre homens com hipogonadismo congênito em tratamento a um grupo controle. Com essa análise, utilizando o hipogonadismo congênito como modelo de deficiência severa e permanente de produção endógena de testosterona, foi possível avaliar os efeitos do tratamento de reposição com testosterona sobre os componentes de aptidão física relacionada à saúde. A avaliação comparativa entre o grupo com hipogonadismo em tratamento e o grupo controle possibilitou verificar se a reposição de testosterona com vistas à normalização da concentração plasmática desse hormônio está associada a níveis de aptidão física relacionada à saúde semelhantes àqueles demonstrados por indivíduos saudáveis (normais), pareados para idade, composição corporal e nível de atividade física. Nesse sentido, verificou-se que os pacientes com HC em tratamento apresentaram valores de aptidão cardiorrespiratória, força e resistência muscular de membro inferior, força de membro superior e flexibilidade, equivalentes a pares saudáveis.

Esses achados são relevantes, uma vez que refletem os prováveis efeitos do tratamento com reposição de testosterona em homens com hipogonadismo congênito, desprovidos de testosterona endógena desde o nascimento, que constituem, portanto, um modelo de estudo clínico único. Esses indivíduos foram privados dos efeitos da testosterona durante toda a vida até o início do tratamento e representam um modelo capaz de isolar, de certa forma, a avaliação dos efeitos da testosterona exógena no organismo.

Reforçando a importância desses achados, alguns cuidados metodológicos empregados no protocolo de análise devem ser considerados, com destaque para as características da amostra e para a influência das variáveis intervenientes. De acordo com a literatura, a idade, o IMC e o nível de atividade física podem influenciar tanto as concentrações de testosterona total plasmática quanto os componentes de aptidão física relacionada à saúde (132). Estima-se que haja um declínio de 2% nas concentrações de testosterona total para cada 5kg/m<sup>2</sup> a mais de IMC (133), enquanto existe também um aumento substancial da prevalência de indivíduos com deficiência androgênica por década de vida a partir dos 50 anos (47). Além disso, indivíduos que não atingem a quantidade mínima recomendada de atividade física por semana tendem a ter concentrações plasmáticas de testosterona abaixo do recomendado para a saúde (52). Visando evitar potenciais influências dessas variáveis confundidoras, optou-se por pareá-las entre os grupos, tomando-se por base o grupo hipogonadismo. Deve-se observar, entretanto, que a opção pelo pareamento limitou as análises quanto a possíveis diferenças entre a composição corporal dos dois grupos em questão, uma vez que se buscou pareamento pelo IMC, que é um indicador, ainda que limitado, da composição corporal.

O hipogonadismo masculino congênito é uma doença caracterizada principalmente pelo atraso no desenvolvimento de caracteres sexuais masculinos e a falta da testosterona está relacionada com a diminuição da massa muscular e maior acúmulo de gordura corporal, levando a uma distribuição de gordura semelhante a das mulheres (ginóide). É de conhecimento que o índice de massa corporal, apesar de ser amplamente utilizado na literatura para se diagnosticar obesidade em grandes populações, não é capaz de mensurar a distribuição de gordura corporal (134). Nesse sentido, a despeito das limitações intrínsecas do IMC e aquelas impostas pelo pareamento, um achado muito interessante foi que, mesmo quando comparadas as medidas antropométricas com o grupo controle, todas as medianas de CC, CA, CQ e RCQ do grupo GH foram semelhantes, do ponto de vista estatístico, com o GC. Esses resultados podem ser comparados com um estudo que demonstrou a importância da reposição hormonal na diminuição da circunferência da cintura após 8 meses de tratamento (98).

Quanto à caracterização funcional dos grupos, destaca-se que a única medida que apresentou diferença significativa entre os grupos foi a frequência cardíaca em repouso, que foi 13,8% mais baixa no grupo hipogonadismo quando

comparada a frequência cardíaca em repouso do grupo controle ( $p < 0,05$ ) (Tabela 2). Embora não tenha sido identificado nenhum estudo que tenha avaliado, especificamente, a frequência cardíaca de pacientes com hipogonadismo congênito, alguns trabalhos avaliaram os possíveis efeitos cardiovasculares e hemodinâmicos da testosterona. Embora esses aspectos ainda não sejam absolutamente consistentes, havendo grande heterogeneidade nos desfechos analisados, foi relatado em um estudo que a administração aguda de testosterona por via bucal resultou em aumento do débito cardíaco, redução da resistência vascular periférica e da sobrecarga ventricular em homens com insuficiência cardíaca crônica estável (135). Webb et al (1999) também verificaram que a infusão endovenosa aguda de testosterona aumentou o fluxo sanguíneo coronariano através da dilatação das artérias coronárias em homens com doença arterial coronariana (136). Estudos mais recentes apontam para um efeito neutro ou positivo da testosterona endógena no sistema cardiovascular masculino. Já para a testosterona exógena, isto é, na forma de reposição hormonal, os resultados dos estudos ainda são muito variáveis e inconclusivos (137). Há que se considerar também os possíveis efeitos da reposição com testosterona na disponibilidade de hemoglobina e no aumento da síntese de glicogênio, conforme comentado anteriormente (36, 37). Essas ações poderiam contribuir para um efeito cronotrópico negativo, conforme o que foi observado. Entretanto, considerando esses achados e os resultados aqui apresentados, pode-se apenas especular que a menor frequência cardíaca observada no grupo com hipogonadismo poderia estar associada à terapia de reposição de testosterona. Esse achado impõe a necessidade de outros estudos específicos, prospectivos, para esclarecer essa hipótese ou identificar outras possíveis causas.

A respeito das demais medidas de caracterização funcional, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo hipogonadismo e o controle. Ambos apresentaram valores medianos compatíveis com os recomendados para a saúde nas medidas de frequência cardíaca ( $< 80$  bpm), pressão arterial ( $< 130/85$  mmHg) e frequência respiratória ( $< 20$  cpm) (138-140). Trata-se de um achado importante, ainda que além dos objetivos deste estudo, pois mostra que o tratamento com testosterona exógena na GH não provocou, nos indivíduos avaliados, nenhuma alteração negativa em variáveis funcionais de repouso que tenham grande significado clínico.

## 1.CAPACIDADE AERÓBIA

A despeito da menor frequência cardíaca de repouso no grupo hipogonadismo, a estimativa de capacidade aeróbia ( $VO_2$ máx) foi semelhante entre os grupos ( $p=0,71$ ), quando avaliada pelo *Polar Fit Test* (PFT) (Tabela 2). Segundo o fabricante do dispositivo que incorpora esse teste, o PFT é capaz de prever a capacidade aeróbica, numa situação de repouso, apresentando coeficiente de correlação com teste de medida em avaliação ergoespirométrica igual a 0,97 e erro médio de 6,5% na estimativa. A estimativa é feita empregando-se um algoritmo próprio da Polar<sup>®</sup>, que considera, entre outras variáveis, a frequência cardíaca de repouso, a variabilidade da frequência cardíaca analisada no momento do registro, o sexo, a idade, a altura, o peso corporal e o nível de atividade física (141). De acordo com Marocolo et al (2012), os resultados encontrados na medida estimada da capacidade aeróbia utilizando o *Polar Fit Test*, poderiam estar subestimados em 15% quando comparados aos protocolos padrão-ouro de medidas diretas (131). A estimativa da capacidade aeróbia através do *Polar Fit Test* possui precisão questionável, mas, por outro lado, ela tem demonstrado boa confiabilidade em situações em que os dois grupos foram medidos pelo mesmo teste e seguindo o mesmo protocolo, como demonstrado por Krueel e colaboradores (2003) que encontraram uma fidedignidade considerada aceitável entre o teste e re-teste ( $r^2=0,71$ ) (130). O *Polar Fitness Test*<sup>®</sup> ainda pode ser considerado, portanto, uma maneira fácil, segura e rápida de estimar a capacidade aeróbica e serve como uma boa alternativa para comparação entre grupos, como no presente estudo.

Há que se destacar a importância desta avaliação da capacidade cardiorrespiratória no âmbito da aptidão física para a saúde, realizada no presente estudo, comparativamente, entre o grupo com hipogonadismo e o grupo saudável. Muito além dos efeitos no rendimento físico, a capacidade aeróbica tem se mostrado um importante indicador de saúde. Recentemente, a avaliação da capacidade cardiorrespiratória vem ganhando importância como variável preditora de diferentes desfechos em saúde, particularmente como elemento de prognóstico de mortalidade em condições clínicas diversas (76, 78, 142, 143). Um excelente exemplo é o artigo Mayers e colaboradores (2002), no qual os autores observaram significativa associação entre o desempenho cardiorrespiratório no teste de esforço, medido em equivalentes metabólicos (MET), e o percentual de sobrevivência ao longo de 14 anos

de acompanhamento, tanto no grupo de sujeitos saudáveis quanto naquele composto por indivíduos com doença cardiovascular (144)

Assim, no que diz respeito aos resultados obtidos na avaliação da capacidade cardiovascular, o fato dos pacientes com HC tratados terem apresentado estimativa de  $VO_2$ máx semelhante ao pares saudáveis sugere que o tratamento de reposição de testosterona instituído rotineiramente no grupo com hipogonadismo congênito tem sido efetivo em preservar esta importantíssima qualidade física. Caberiam novos estudos, não apenas com o objetivo de aumentar o número de indivíduos avaliados, mas sobretudo para avaliar se a resposta ao treinamento físico nesses pacientes também é semelhante aos pares saudáveis.

## 2. CONCENTRAÇÕES DE TESTOSTERONA

Uma questão importante a ser discutida no presente estudo diz respeito às concentrações plasmáticas de testosterona observadas nos voluntários com HC tratados e nos indivíduos do GC. Tendo em vista que a alteração orgânica primária do GH é a deficiência absoluta de testosterona endógena desde o nascimento, é de extrema importância discutir as referências de normalidade, bem como as variações fisiológicas das concentrações de testosterona.

Um estudo de base populacional realizado nos Estados Unidos observou que a prevalência de homens com concentrações plasmáticas de testosterona abaixo de 300mg/dL é de 24%. Em nosso estudo, esta prevalência no grupo controle foi de 50% (n=8), portanto muito superior àquela encontrada em outros estudos, que utilizaram método de dosagem de testosterona semelhante (47). Destaca-se que todos os indivíduos incluídos no grupo controle apresentavam desenvolvimento puberal normal e completo, e não referiam sintomas que pudessem estar relacionados à deficiência de testosterona.

Dentre as possíveis causas para esse aparente paradoxo, estão a grande variação fisiológica das concentrações plasmáticas de testosterona total (145) e a influência do protocolo de avaliação instituído na pesquisa, como um fator de estresse psicológico (146), capaz então de diminuir as concentrações de testosterona nos dias dos testes. Entre outras causas, devem-se considerar também

variáveis pré-analíticas no ensaio bioquímico da testosterona total, já amplamente descritas, como o próprio acondicionamento do material de coleta (plasma), bem como variações possíveis na fase de análise propriamente dita, relacionadas ao *kit* comercial empregado (147-149).

No que diz respeito ao acondicionamento do material, o mesmo respeitou as recomendações para os ensaios de quimiluminescência, isto é, o plasma foi imediatamente separado após a coleta e mantido congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  até o momento da dosagem, o que reduz o risco desta influência nos resultados.

Pelo fato de que todos os indivíduos do GC serem assintomáticos, sem evidência de hipogonadismo, e considerando as possibilidades de variações e interferentes nas dosagens de testosterona plasmática acima descritos, optou-se por realizar uma terceira medida, independente do protocolo de avaliação física, nos indivíduos que tiveram valores baixos nas duas medidas durante o protocolo de estudo ( $n=8$ ). Observou-se resultado normal ( $>300$  ng/dL) em todos os voluntários que aceitaram realizar esta terceira medida confirmatória ( $n=5$ ), o que reforça a importância do diagnóstico clínico a despeito de resultados ocasionalmente considerados como anormais.

Outros fatores que devem ser considerados para interpretação dos valores da testosterona plasmática dizem respeito aos valores de referência utilizados para o método laboratorial, neste caso, a quimiluminescência, amplamente utilizado e recomendado na prática clínica. O valor de referência definido pelo laboratório que realizou a análise das concentrações de testosterona plasmática no presente estudo é de 240 ng/dL. Se for considerado esse valor de referência, a proporção de indivíduos no grupo controle com testosterona abaixo do normal reduziria para 20% ( $n=3$ ), ao invés dos 50% ( $n=8$ ) definidos pelo ponto de corte do consenso da Sociedade Americana de Endocrinologia (17), de 300 ng/dL. Nesse caso, a proporção de 20% calculada para os indivíduos no GC com testosterona baixa ( $<240$  ng/dL) seria mais próxima do encontrado na literatura (24%) (47).

Alternativamente, de acordo com o posicionamento da Sociedade Americana de Endocrinologia (2007) sobre ensaios laboratoriais para dosagem de testosterona, devido a grande variação dos resultados, apenas concentrações inferiores a 200 ng/dL seriam indicadas como diagnóstico de hipogonadismo (113). Por este critério, nenhum indivíduo do grupo controle apresentou concentrações inferiores a 200 ng/dL nas duas medidas realizadas nos dias dos testes. A discussão sobre os

valores de normalidade da concentração de testosterona plasmática permanece aberta na literatura.

Diante da falta de consenso, das limitações inerentes aos métodos de dosagem e das variadas informações disponíveis sobre os valores normais de testosterona plasmática para adultos, no presente estudo optou-se por manter o mais amplamente utilizado ponto de corte de 300 ng/mL recomendado pela Sociedade Americana de Endocrinologia (17), como critério laboratorial complementar ao diagnóstico clínico de hipogonadismo. Consideraram-se atentamente todos os fatores interferentes e relacionados com a variabilidade das dosagens. Nessa perspectiva, a terceira avaliação confirmatória, fora do protocolo de avaliações físicas, mostrou-se normal na maioria dos voluntários do GC analisados, como esperado. Entretanto, para fins de análise, foram considerados apenas os valores obtidos durante o protocolo de avaliação.

Segundo essa análise, verificou-se semelhança nos valores de testosterona obtidos no GC no D1 e no D2, o que é esperado para indivíduos que possuem capacidade de produção de testosterona intacta (intragrupo GC,  $p=0,66$ ) (Tabela 4). Já na análise comparativa do GH em relação ao GC, observam-se diferenças significativas nos dois dias de avaliação. No momento relativo a estabilização do pico das concentrações de testosterona (D1) no grupo de estudo, os valores medianos de testosterona foram 93% mais altos no GH do que no GC ( $p=0,03$ ), enquanto no momento de queda das concentrações de testosterona (D2), esses valores foram 23% mais baixos para o D2 do GC ( $p=0,06$ ). Essas diferenças podem ser atribuídas em grande parte à variabilidade das concentrações de testosterona plasmática obtidas no GH, decorrentes do próprio perfil farmacocinético das formulações hormonais utilizadas no tratamento desses pacientes. Esses achados sugerem que as concentrações plasmáticas de testosterona obtidas na fase de pico, após administração de testosterona exógena, possam ser consideradas supra-fisiológicas, isto é, superiores às observadas em indivíduos sem hipogonadismo.

Com relação ao tratamento do hipogonadismo, é recomendado que, durante o uso de cipionato de testosterona, as concentrações de testosterona total estejam dentro dos limites de 350-750 ng/dL após uma semana da aplicação (150). Em nosso estudo, variações acima deste limite foram observadas em 3 casos (33,4%), e abaixo deste limite em 2 casos (22,2%). Independentemente das variações de testosterona, os indivíduos com hipogonadismo tiveram resultados nas variáveis-

alvos de aptidão física semelhantes aos controles. Tais achados podem sugerir que, para se observar os efeitos esperados na aptidão física relacionada à saúde, as concentrações médias de testosterona total poderiam ser mais importantes do que a própria variação destas concentrações para este desfecho específico. Sabe-se que existem outras formulações no mercado com características diferentes daquelas utilizadas neste estudo. Um estudo com formulação de longa ação demonstrou melhores resultados na manutenção fisiológica das concentrações de testosterona plasmática (151), porém não avaliou a eficácia desta nova formulação nos componentes de aptidão física relacionada à saúde

### 3. APTIDÃO FÍSICA RELACIONADA À SAÚDE

A avaliação dos componentes da aptidão física relacionada à saúde, desfecho primário avaliado neste estudo, sugere que o tratamento recebido pelo grupo de estudo foi eficaz na manutenção dos componentes de aptidão física relacionada à saúde em comparação aos valores encontrados no grupo controle. Adicionalmente, a abrangência do estudo foi além do controle clínico-laboratorial do tratamento dos pacientes com HC. Permitiu verificar se o adequado estado androgênico dos indivíduos, determinado sob o ponto de vista clínico e laboratorial, era compatível com adequados níveis de aptidão física para a saúde e de qualidade de vida global, que, em última instância, deve também ser objetivo de qualquer tratamento em saúde.

Entretanto, sabe-se que uma das principais limitações de estudos transversais como esse é a presença de diversas variáveis de confundimento (152). Com o delineamento utilizado em nosso estudo não é possível saber como estavam as variáveis de desfecho antes do início do tratamento (*baseline*). Por outro lado, os resultados corroboram os achados de um estudo longitudinal que acompanhou a melhora de alguns destes componentes após tratamento com reposição androgênica (27). Há de se observar que nestes estudos em nenhum momento foram relatadas perdas nas capacidades físicas analisadas após o tratamento. Ao mesmo tempo, é preciso destacar que a maioria dos estudos foi realizada em

homens com hipogonadismo tardio e, em alguns casos, em indivíduos sem diagnóstico claro de hipogonadismo.

A escassez de estudos que analisaram parâmetros de aptidão física em indivíduos com hipogonadismo congênito, reflexo possivelmente da baixa prevalência da doença, limita significativamente a comparação dos resultados aqui encontrados.

O único estudo identificado foi publicado recentemente, o qual seguiu um delineamento longitudinal com o objetivo de verificar os efeitos do tratamento hormonal em 30 pacientes com hipogonadismo congênito sobre alguns componentes da aptidão física. Foi avaliado o pico de torque isocinético de extensão do joelho, com protocolo semelhante ao utilizado no presente estudo, além da adiposidade corporal antes e após seis meses do início do tratamento com testosterona injetável de curta ação. Os autores verificaram melhora significativa nessas medidas, levando os indivíduos com hipogonadismo após 6 meses de tratamento a valores similares aos do grupo de indivíduos sem hipogonadismo (controle). Este trabalho apresentou dados muito relevantes e tais resultados podem ser um indicativo da eficiência do tratamento com reposição hormonal para este desfecho, com todos os aspectos positivos do desenho longitudinal empregado (27). Infelizmente esse estudo é omissos em questões importantes, como informações sobre o período de recrutamento dos voluntários para o início do tratamento, o que impede uma análise crítica mais aprofundada. Além disso, não foram avaliados todos os componentes da aptidão física relacionada à saúde.

Assim também, identificou-se apenas um estudo, realizado em que avaliou a flexibilidade em portadores de hipogonadismo, o que reflete a carência do conhecimento científico sobre a possível influência da testosterona na espasticidade muscular. Brill e colaboradores (2002) também utilizaram o teste de sentar-e-alcançar para medir os efeitos da reposição androgênica na flexibilidade, porém o estudo foi realizado em idosos sem diagnóstico clínico de hipogonadismo e não foram encontradas diferenças após um mês de tratamento (153). Nesse caso, é provável que o tempo de tratamento tenha sido muito curto, diminuindo a possibilidade de eventuais mudanças na variável analisada. Os mesmos autores também não encontraram diferenças no pico de torque isocinético na amostra avaliada, em que os indivíduos foram tratados com adesivos transdérmicos

contendo testosterona e as concentrações de testosterona total foram controladas para que não excedessem o limite fisiológico.

Portanto, a avaliação da flexibilidade de pacientes com hipogonadismo congênito em tratamento há pelo menos um ano é inédita. Também não foram identificados outros estudos que tenham avaliado comparativamente, em um grupo com hipogonadismo e um grupo controle, a resistência muscular por meio do índice de fadiga e o trabalho total, medidos pelo dinamômetro isocinético. Os resultados aqui encontrados são animadores, uma vez que não foram encontradas diferenças nestas variáveis nos indivíduos com hipogonadismo congênito em tratamento de reposição androgênica quando em comparação com um grupo controle de indivíduos saudáveis. Considerando o impacto da resistência muscular nas atividades do cotidiano, fica nítida a relevância desse achado.

Em um estudo transversal, Maggio e colaboradores (2011) compararam idosos com diferentes concentrações séricas de testosterona e observaram que os resultados de força de preensão manual e na performance física foram significativamente menores no grupo considerado com hipogonadismo severo em relação aos grupos com hipogonadismo moderado e sem hipogonadismo, mesmo quando feita a análise ajustada para a idade e IMC. Não foram observadas diferenças na composição corporal (37). Além de serem idosos, os sujeitos deste estudo não receberam nenhum tipo de tratamento e não tinham diagnóstico clínico de hipogonadismo, pois os critérios utilizados para a caracterização dos diferentes graus de deficiência androgênica incluíam apenas a dosagem de testosterona total plasmática. Os achados deste estudo preliminar são um indicativo da associação das concentrações de testosterona com alguns componentes da aptidão física. É possível que apenas graus severos de deficiência androgênica, com concentrações de testosterona persistentemente muito baixas, estejam associados ao comprometimento significativo da aptidão física, particularmente em homens idosos.

Os pacientes do presente estudo recebiam doses em diferentes intervalos de tratamento, mas as diferenças nos esquemas terapêuticos tinham como objetivo elevar as concentrações de testosterona apenas a níveis fisiológicos, de acordo com a necessidade individual. Assim, a verificação de aptidão física comparável aos indivíduos saudáveis corrobora a possibilidade da eficácia da reposição androgênica em promover um estado mais próximo do fisiológico.

Por fim, Bhasin e colaboradores (2001) demonstraram a associação direta entre diferentes doses de enantato de testosterona e as concentrações séricas de testosterona com a força voluntária máxima no teste de pressão de pernas (*Leg Press*) (154), em indivíduos jovens saudáveis. De maneira semelhante, Roy e colaboradores (2002) encontraram uma correlação direta entre a força muscular isocinética, medida pelo pico de torque de extensão do joelho, e as concentrações séricas de testosterona ( $r=0,41$ ) (155). Diferentemente destes dois estudos, não foi encontrada correlação entre pico de torque isocinético de extensão do joelho e as concentrações de testosterona para nenhum dos dois grupos e em nenhum dos momentos de avaliação do presente protocolo. Apesar da ampla faixa de variação tanto nos valores de testosterona plasmática quanto nos índices de pico de torque, condição importante para se buscar eventuais correlações, há que se considerar que o tamanho da amostra pode ter limitado esta análise. Por outro lado, a ausência de correlação significativa reforça a ideia de que a relação entre a manifestação da força e os níveis de testosterona dependa mais do nível regular da testosterona plasmática e de suas ações crônicas, e menos de seus valores pontuais e ações agudas. Essa interpretação é reforçada no presente estudo, uma vez que houve semelhança estatística entre os grupos nas variáveis de aptidão física para a saúde nos dois momentos avaliados, ou seja, nos momentos de valores de pico e nadir da testosterona.

#### 4.QUALIDADE DE VIDA

Além das variáveis aqui analisadas, alguns parâmetros psicológicos também podem ser afetados pela deficiência de testosterona, a qual, em conjunto com variáveis ligadas à aptidão física, pode afetar negativamente a qualidade de vida.

Ao avaliar uma grande amostra de idosos saudáveis oriundos da comunidade, Almeida e colaboradores (2008) identificaram correlação entre concentrações baixas de testosterona livre e a presença de sintomas de depressão (46). No presente estudo, optou-se por utilizar o questionário recomendado pela Organização Mundial de Saúde para avaliar a qualidade de vida. Os achados relativos à qualidade de vida (QV) foram absolutamente coerentes com aqueles da aptidão física, ou seja, em todos os domínios da QV, o grupo hipogonadismo apresentou índices semelhantes

ao grupo controle. Observe-se na Tabela 3 que existe ampla faixa de variação dos índices de QV nos quatro domínios, com indivíduos apresentando valores abaixo de 50% do máximo possível, assim como indivíduos que atingiram os escores máximos. Essa grande dispersão é esperada frente aos inúmeros fatores que integram o construto da QV. É importante observar que a dispersão também foi semelhante nos dois grupos.

Tong e colaboradores (2012), em um estudo de delineamento longitudinal, avaliaram a influência do tratamento de reposição androgênica com injeção intramuscular de longa ação, na qualidade de vida de homens com indicativos de concentrações baixas de testosterona total. Utilizando o questionário de qualidade de vida baseado no proposto pelo *Medical Outcomes Study - Short Form (SF-12)*, foi observada melhora significativa na saúde mental, comparativamente ao grupo controle, após 30 semanas de tratamento (106). Este achado sugere que o tratamento com reposição hormonal pode ajudar a melhorar a qualidade de vida daqueles com deficiência androgênica, mas a análise empregada não deixou claro se a qualidade de vida do grupo de estudo era pior do que o controle antes do tratamento. Outros estudos já não encontraram grandes diferenças para a qualidade de vida com o tratamento de reposição androgênica (102, 105). Katznelson e colaboradores (2006) encontraram diferenças nos domínios da qualidade de vida somente quando da interação do tratamento com a prática de atividade física (104). Há também a possibilidade de que baixos escores de qualidade de vida sejam observados apenas quando os indivíduos apresentam sintomas de disfunção erétil, independente das concentrações de testosterona total plasmática, de acordo com os achados de Hwang e colaboradores (2007) (156).

Nesse contexto, é relevante destacar que os voluntários com HC em tratamento apresentaram QV semelhante aos pares saudáveis. Somando-se a semelhança estatística nos indicadores de aptidão física para a saúde, os resultados apresentados indicam que o tratamento de reposição de testosterona instituído no grupo hipogonadismo, dentro da rotina do Ambulatório de Endocrinologia das Gônadas e Adrenais do HUB, parece estar sendo eficiente para evitar os prejuízos físicos e psicológicos associados à falta de produção de testosterona.

## 5.LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A despeito dos cuidados metodológicos adotados nesta pesquisa, algumas limitações ao estudo podem ser apontadas. Com o objetivo de controlar o viés inerente de seleção da amostra, foram devidamente observados os critérios de inclusão dos grupos e foi realizado o pareamento do grupo controle com o grupo hipogonadismo para as variáveis nível de atividade física, IMC e idade. Conforme observado anteriormente, esse pareamento limitou as análises comparativas quanto à composição corporal, avaliada pelo IMC. Esta limitação ficou atenuada no sentido em que se observaram aspectos da composição corporal por meio da comparação de medidas de circunferências abdominal, da cintura e do quadril.

Outras limitações, intrínsecas às características da própria doença em análise, são o tempo de tratamento e o tipo e esquema terapêutico em uso. No grupo hipogonadismo congênito o tempo de tratamento variou de um a nove anos. Frente à impossibilidade de avaliação de eventual efeito do tempo de tratamento, empregou-se como critério de inclusão o tempo mínimo de um ano de tratamento em dose plena de testosterona exógena, estando o sujeito já com desenvolvimento puberal completo (Tanner G5P5). Quanto à medicação, havia oito indivíduos em uso do medicamento Deposteron<sup>®</sup> e um em uso de Durateston<sup>®</sup>, e os intervalos entre as doses foram de 15 (n=4), 21 (n=3) ou 28 (n=2) dias. Nota-se que os esquemas terapêuticos são definidos por critérios médicos, independentes da pesquisa, conforme a necessidade de cada paciente para normalização de seus parâmetros clínicos. O objetivo foi avaliar a aptidão física para a saúde dos voluntários na condição real do tratamento a que estavam sendo submetidos, por definição clínica e de cada paciente em uma base absolutamente individual. Trata-se, portanto, de um estudo observacional, onde não houve interferência nos esquemas terapêuticos individuais.

A análise em subgrupos não foi possível em razão do tamanho reduzido da amostra. Pelo mesmo motivo, não foi possível estabelecer comparação entre os indivíduos com hipogonadismo hipergonadotrófico (n=1) ou hipogonadotrófico (n=8). Ambos os grupos foram compostos por moradores da mesma região e possuíam características culturais semelhantes. Entretanto, devido ao tamanho da amostra, outras variáveis não analisadas também podem ter influenciado os resultados, como

o histórico de atividade física, a ocupação, a escolaridade ou classe social dos grupos. O treinamento de força também é visto como uma das variáveis que podem influenciar nas concentrações de testosterona (157). Porém, nenhum indivíduo avaliado era praticante assíduo de musculação. Os sujeitos recrutados para ambos os grupos eram apenas praticantes recreativos e também reportaram não ingerir nenhum tipo de substância com intuito de aumento da performance física ou mudança na composição corporal.

Conforme comentado anteriormente, o ponto de corte para normalidade da testosterona total impõe limitações ao estudo desta condição clínica. Um consenso da Sociedade Americana de Endocrinologia estipulou 300ng/dL como valor de referência para dosagem de testosterona total, porém também deixou claro que os resultados podem variar bastante de acordo com o método utilizado pelos laboratórios (150). O ensaio padrão-ouro para dosagem de testosterona plasmática seria o de cromatografia líquida de alta performance com espectrometria de massa (HPLC/MS). Porém o ensaio mais acessível na maior parte dos laboratórios para fins práticos, inclusive para o seguimento clínico dos pacientes, é o de eletroquimioluminescência (ECLIA), semelhante ao utilizado neste estudo.

O tamanho reduzido da amostra é uma limitação inquestionável. No delineamento inicial do estudo, foi selecionada uma amostra maior de pacientes com hipogonadismo congênito, composta por 14 indivíduos. Entretanto, a participação de todos não foi possível, por motivos diversos, dependentes da disponibilidade e concordância dos voluntários, bem como do atendimento aos critérios de inclusão. Por outro lado, deve-se analisar a adequação do tamanho de uma amostra frente à natureza do objeto de estudo. Sendo o HC uma condição pouco prevalente, privilegiou-se a validade interna, com rígidos critérios de inclusão/exclusão.

Por fim, alguns testes empregados para a avaliação da aptidão física para saúde também apresentam limitações, especialmente o teste de estimativa da capacidade cardiorrespiratória. Apesar disto, vale destacar que todos os testes empregados são validados na literatura. É certo que estimativas de capacidade aeróbica máxima realizadas em repouso são alvo de ponderações quanto à precisão, mas vêm sendo bastante empregadas na pesquisa, especialmente quando o objetivo é de caracterização do nível da qualidade física e não o conhecimento exato do consumo máximo de oxigênio visando avaliar de forma mais precisa os

efeitos de uma intervenção e/ou a prescrição de exercícios. Neste aspecto, um artigo de validação de um questionário para estimativa do  $VO_2$ máx em repouso mostrou que a precisão pode ser melhor que aquela obtida em testes de esforço submáximos (158). Além disso, ressalta-se que em todas as comparações foram realizados exatamente os mesmos testes, em ambos os grupos e nos dois momentos de avaliação, uniformizando-se desta forma eventuais imprecisões de testes indiretos, reduzindo-se assim os potenciais impactos nos resultados.

## CONCLUSÕES

- I. Os valores medianos (extremos) dos componentes da aptidão física relacionada à saúde em homens com diagnóstico de hipogonadismo congênito (GH) em tratamento com reposição de testosterona foram estatisticamente semelhantes aos pares clinicamente normais (GC).
- II. A aptidão física relacionada à saúde de homens com hipogonadismo congênito (GH) em tratamento também foi semelhante a dos pares clinicamente saudáveis (GC), mesmo quando avaliada nos dois momentos distintos, relativos às oscilações das concentrações plasmáticas de testosterona no GH (comparação intergrupos).
- III. Não houve correlação entre a concentração plasmática de testosterona com a força muscular para nenhum dos dois momentos avaliados em nenhum dos grupos.
- IV. Todos os domínios da qualidade de vida de homens com hipogonadismo congênito tratados foram semelhantes aos dos pares clinicamente saudáveis.
- V. Os componentes da aptidão física para a saúde também não foram diferentes entre o sétimo e o décimo quarto dia após a aplicação da dose de testosterona exógena no grupo de homens com hipogonadismo congênito, embora as concentrações de testosterona plasmática observadas no sétimo dia após a dose tenha sido significativamente maiores do que a do décimo quarto dia nesse grupo (comparação intragrupo no grupo hipogonadismo)

Portanto, a despeito da possibilidade de variações bruscas nas concentrações plasmáticas de testosterona ao longo do ciclo, a terapia de reposição hormonal com testosterona injetável de farmacocinética de curta ação aparenta ser eficaz na manutenção da aptidão física relacionadas à saúde de pacientes que foram privados dos efeitos endógenos da testosterona desde o nascimento (hipogonadismo masculino congênito) comparativamente ao grupo controle composto por indivíduos clinicamente saudáveis que não faziam uso de nenhum tipo de tratamento.

Em geral, os resultados principais deste estudo corroboram e complementam os achados de estudos anteriores de características semelhantes, abrindo possibilidades para pesquisas adicionais sobre a influência da testosterona nos demais componentes da aptidão física, como a resistência muscular. Porém, diferente de alguns achados anteriores, a força, medida pelo pico de torque isocinético de extensão do joelho não teve correlação com as concentrações de testosterona total plasmática. Destaca-se que não foi identificado nenhum outro estudo que tenha avaliado todos os componentes da aptidão física para a saúde, comparativamente a grupo controle de pares saudáveis, em voluntários com hipogonadismo congênito. Nesse sentido, o provável ineditismo do presente estudo e a relevância prática desses achados abrem perspectivas para ampliação da análise em maior número de indivíduos, além de suscitar novas hipóteses a serem testadas em estudos futuros, com delineamento apropriado, tais como os efeitos da testosterona sobre a resistência muscular, flexibilidade e a frequência cardíaca.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet*. 1953 Nov 28;265(6796):1111-20.
2. Li J, Siegrist J. Physical activity and risk of cardiovascular disease--a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2012 Feb;9(2):391-407.
3. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011 Aug 16;124(7):789-95.
4. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Aug;39(8):1423-34.
5. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006 Mar 14;174(6):801-9.
6. Bauman AE. Updating the evidence that physical activity is good for health: an epidemiological review 2000-2003. *J Sci Med Sport*. 2004 Apr;7(1 Suppl):6-19.
7. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol*. 2005 Sep;99(3):1193-204.
8. Weyer C, Linkeschowa R, Heise T, Giesen HT, Spraul M. Implications of the traditional and the new ACSM physical activity recommendations on weight reduction

in dietary treated obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998 Nov;22(11):1071-8.

9. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000 Jul 18;133(2):92-103.

10. Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007 Feb;32(1):76-88.

11. Baur DM, Christophi CA, Kales SN. Metabolic syndrome is inversely related to cardiorespiratory fitness in male career firefighters. *J Strength Cond Res.* 2012 Sep;26(9):2331-7.

12. Crewther B, Keogh J, Cronin J, Cook C. Possible stimuli for strength and power adaptation: acute hormonal responses. *Sports Med.* 2006;36(3):215-38.

13. Vingren JL, Kraemer WJ, Hatfield DL, Anderson JM, Volek JS, Ratamess NA, et al. Effect of resistance exercise on muscle steroidogenesis. *J Appl Physiol.* 2008 Dec;105(6):1754-60.

14. Hansen D, Meeusen R, Mullens A, Dendale P. Effect of acute endurance and resistance exercise on endocrine hormones directly related to lipolysis and skeletal muscle protein synthesis in adult individuals with obesity. *Sports Med.* 2012 May 1;42(5):415-31.

15. Hoffman JR, Kraemer WJ, Bhasin S, Storer T, Ratamess NA, Haff GG, et al. Position stand on androgen and human growth hormone use. *J Strength Cond Res.* 2009 Aug;23(5 Suppl):S1-S59.

16. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med.* 2004;34(8):513-54.
17. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-59.
18. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3870-7.
19. Pantalone KM, Faiman C. Male hypogonadism: more than just a low testosterone. *Cleve Clin J Med.* 2012 Oct;79(10):717-25.
20. Saad F. The role of testosterone in type 2 diabetes and metabolic syndrome in men. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Nov;53(8):901-7.
21. Menendez E, Valdes S, Botas P, Delgado E, Abello N. Glucose tolerance and plasma testosterone concentrations in men. Results of the Asturias Study. *Endocrinol Nutr.* 2011 Jan;58(1):3-8.
22. McHenry Martin C. Testosterone deficiency in older men: a problem worth treating. *Consult Pharm.* 2012 Mar;27(3):152-63.
23. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1508-16.
24. Baer JT. Testosterone replacement therapy to improve health in older males. *Nurse Pract.* 2012 Aug 10;37(8):39-44.

25. Morley JE, Haren MT, Kim MJ, Kevorkian R, Perry HM, 3rd. Testosterone, aging and quality of life. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(3 Suppl):76-80.
26. Zitzmann M, Nieschlag E. Effects of androgen replacement on metabolism and physical performances in male hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2003 Sep;26(9):886-92.
27. Aydogan U, Eroglu A, Akbulut H, Yildiz Y, Gok DE, Sonmez A, et al. Evaluation of the isokinetic muscle strength, balance and anaerobic performance in patients with young male hypogonadism. *Endocr J.* 2012;59(4):321-7.
28. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Feb;82(2):407-13.
29. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
30. Nieschlag S, Nieschlag E, Behre HM. *Testosterone: action, deficiency, substitution.* 3<sup>th</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2004.
31. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams: Tratado de endocrinologia.* 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
32. Morley JE, Perry HM, 3rd. Androgen treatment of male hypogonadism in older males. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003 Jun;85(2-5):367-73.
33. Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;25(2):251-70.
34. Zhou ZX, Wong CI, Sar M, Wilson EM. The androgen receptor: an overview. *Recent Prog Horm Res.* 1994;49:249-74.

35. Fleck SJ, Kraemer WJ. Fundamentos do treinamento de força muscular. 3ª ed. São Paulo: Artmed; 2006.
36. Neya M, Enoki T, Ohiwa N, Kawahara T, Gore CJ. Ten Hours Nightly Simulated Altitude at 3000 m Increases Hemoglobin Mass and VO<sub>2</sub>max. *Int J Sports Physiol Perform*. 2012 Oct 30:[in press].
37. Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, Bandinelli S, Metter EJ, Guralnik JM, et al. Gonadal status and physical performance in older men. *Aging Male*. 2011 Mar;14(1):42-7.
38. De Pergola G. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Jun;24 Suppl 2:S59-63.
39. Ronzoni F, Conte S, Galli D, Micheletti R, Grifone S, Benedetti L, et al. Gene signature of muscle hypertrophy. *IJAE*. 2010;115(1/2).
40. Ting HJ, Chang C. Actin associated proteins function as androgen receptor coregulators: an implication of androgen receptor's roles in skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008 Sep;111(3-5):157-63.
41. Bhasin S, Calof OM, Storer TW, Lee ML, Mazer NA, Jasuja R, et al. Drug insight: Testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006 Mar;2(3):146-59.
42. Bhasin S, Woodhouse L, Storer TW. Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle. *J Endocrinol*. 2001 Jul;170(1):27-38.

43. Clapauch R, Mattos TM, Silva P, Marinheiro LP, Buksman S, Schrank Y. Total estradiol, rather than testosterone levels, predicts osteoporosis in aging men. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Nov;53(8):1020-5.
44. Martin AC. Osteoporosis in men: a review of endogenous sex hormones and testosterone replacement therapy. *J Pharm Pract.* 2011 Jun;24(3):307-15.
45. Pastuszak AW, Badhiwala N, Lipshultz LI, Khera M. Depression is correlated with the psychological and physical aspects of sexual dysfunction in men. *Int J Impot Res.* 2013 Mar 7:[*in press*].
46. Almeida OP, Yeap BB, Hankey GJ, Jamrozik K, Flicker L. Low free testosterone concentration as a potentially treatable cause of depressive symptoms in older men. *Arch Gen Psychiatry.* 2008 Mar;65(3):283-9.
47. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4241-7.
48. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med.* 1998 Jun 22;158(12):1309-14.
49. Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, et al. The influence of aging on plasma sex hormones in men: the Telecom Study. *Am J Epidemiol.* 1992 Apr 1;135(7):783-91.
50. Mohr BA, Bhasin S, Link CL, O'Donnell AB, McKinlay JB. The effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur J Endocrinol.* 2006 Sep;155(3):443-52.

51. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013 Mar 12;168(6):829-43.
52. Vaamonde D, Da Silva-Grigoletto ME, Garcia-Manso JM, Barrera N, Vaamonde-Lemos R. Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Sep;112(9):3267-73.
53. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):622-6.
54. Morris JK, Alberman E, Scott C, Jacobs P. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *Eur J Hum Genet*. 2008 Feb;16(2):163-70.
55. Hohl A, Marques MO, Coral MH, Walz R. Evaluation of late-onset hypogonadism (andropause) treatment using three different formulations of injectable testosterone. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Nov;53(8):989-95.
56. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):724-31.
57. Jubiz W. Male Hypogonadism: A Simple and Practical Approach. *Med UIS*. 1997;11(3):128-32.
58. Warren MP, Vu C. Central causes of hypogonadism--functional and organic. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003 Sep;32(3):593-612.
59. Christian JC, Bixler D, Dexter RN, Donohue JP. Hypogonadotropic hypogonadism with anosmia: the Kallmann syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1971 May;7(6):166-71.

60. Barrett-Connor E, Dam T-T, Stone K, Harrison SL, Redline S, Orwoll E. The Association of Testosterone Levels with Overall Sleep Quality, Sleep Architecture, and Sleep-Disordered Breathing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 July;93(7):2602-9.
61. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Additive benefit of higher testosterone levels and vitamin D plus calcium supplementation in regard to fall risk reduction among older men and women. *Osteoporos Int.* 2008 Sep;19(9):1307-14.
62. Gooren LJ, Behre HM, Saad F, Frank A, Schwerdt S. Diagnosing and treating testosterone deficiency in different parts of the world. Results from global market research. *Aging Male.* 2007 Dec;10(4):173-81.
63. Minnemann T, Schubert M, Freude S, Hubler D, Gouni-Berthold I, Schumann C, et al. Comparison of a new long-acting testosterone undecanoate formulation vs testosterone enanthate for intramuscular androgen therapy in male hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2008 Aug;31(8):718-23.
64. Edelstein D, Basaria S. Testosterone undecanoate in the treatment of male hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother.* 2010. Aug;11(12):2095-106.
65. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010 Jul 8;363(2):109-22.
66. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005 Nov;60(11):1451-7.
67. Wilder RP, Greene JA, Winters KL, Long WB, 3rd, Gubler K, Edlich RF. Physical fitness assessment: an update. *J Long Term Eff Med Implants.* 2006;16(2):193-204.

68. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Jul;43(7):1334-59.
69. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985 Mar-Apr;100(2):126-31.
70. Komi PV. *Força e potência no esporte.* 2ª ed. São Paulo: Artmed; 2006.
71. Dantas EHM. *A prática da preparação física.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Shape; 2003.
72. Kalapotharakos VI, Michalopoulos M, Tokmakidis SP, Godolias G, Gourgoulis V. Effects of a heavy and a moderate resistance training on functional performance in older adults. *J Strength Cond Res.* 2005 Aug;19(3):652-7.
73. Metter EJ, Talbot LA, Schrager M, Conwit R. Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002 Oct;57(10):B359-65.
74. Sonn U. Longitudinal studies of dependence in daily life activities among elderly persons. *Scand J Rehabil Med Suppl.* 1996;34:1-35.
75. Artero EG, Lee DC, Lavie CJ, Espana-Romero V, Sui X, Church TS, et al. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2012 Nov-Dec;32(6):351-8.

76. Lee DC, Artero EG, Sui X, Blair SN. Mortality trends in the general population: the importance of cardiorespiratory fitness. *J Psychopharmacol*. 2010 Nov;24(4 Suppl):27-35.
77. Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM, Arena R, Earnest CP, O'Keefe JH, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circ J*. 2013;77(2):281-92.
78. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009 May 20;301(19):2024-35.
79. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol*. 1995 Jun 15;141(12):1117-27.
80. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med*. 2001 Jul 9;161(13):1581-6.
81. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23.
82. Freiburger E, Sieber C, Pfeifer K. Physical activity, exercise, and sarcopenia - future challenges. *Wien Med Wochenschr*. 2011 Sep;161(17-18):416-25.
83. Arango-Lopera VE, Arroyo P, Gutierrez-Robledo LM, Perez-Zepeda MU, Cesari M. Mortality as an adverse outcome of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(3):259-62.

84. Clark S. Osteoporosis--the disease of the 21st century? *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1714.
85. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res*. 2007 Mar;22(3):465-75.
86. Micheo W, Baerga L, Miranda G. Basic principles regarding strength, flexibility, and stability exercises. *PM R*. 2012 Nov;4(11):805-11.
87. Roncarati A, McMullen W. Correlates of low back pain in a general population sample: a multidisciplinary perspective. *J Manipulative Physiol Ther*. 1988 Jun;11(3):158-64.
88. Locks RR, Costa TC, Koppe S, Yamaguti AM, Garcia MC, Gomes AR. Effects of strength and flexibility training on functional performance of healthy older people. *Rev Bras Fisioter*. 2012 Jun;16(3):184-90.
89. Yin A, Swerdloff R. Treating hypogonadism in younger males. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Jun;11(9):1529-40.
90. Huidobro CA, Huidobro BB. Síndrome de deficiencia de testosterona y su impacto en la salud masculina/ Testosterone deficiency syndrome and its impact in adult male pathology. *Rev chil urol*. 2009;74(3):205-12.
91. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommor M. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract*. 2009 Jul;15(4):289-305.
92. Jain P, Rademaker AW, McVary KT. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis. *J Urol*. 2000 Aug;164(2):371-5.

93. Bolona ER, Uruga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jan;82(1):20-8.
94. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Sep;63(3):280-93.
95. Marin P, Krotkiewski M, Bjorntorp P. Androgen treatment of middle-aged, obese men: effects on metabolism, muscle and adipose tissues. *Eur J Med.* 1992 Oct;1(6):329-36.
96. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jun;154(6):899-906.
97. Giannoulis MG, Sonksen PH, Umpleby M, Breen L, Pentecost C, Whyte M, et al. The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):477-84.
98. Andrade ES, Jr., Clapauch R, Buksman S. Short term testosterone replacement therapy improves libido and body composition. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Nov;53(8):996-1004.
99. Giannoulis MG, Jackson N, Shojaee-Moradie F, Nair KS, Sonksen PH, Martin FC, et al. The effects of growth hormone and/or testosterone on whole body protein kinetics and skeletal muscle gene expression in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Aug;93(8):3066-74.

100. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med*. 1996 Jul 4;335(1):1-7.
101. Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF, Schroeder ET, Wang Y, Bhasin S, et al. Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):1991-2001.
102. Kenny AM, Kleppinger A, Annis K, Rathier M, Browner B, Judge JO, et al. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Jun;58(6):1134-43.
103. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Aug;85(8):2839-53.
104. Katznelson L, Robinson MW, Coyle CL, Lee H, Farrell CE. Effects of modest testosterone supplementation and exercise for 12 weeks on body composition and quality of life in elderly men. *Eur J Endocrinol*. 2006 Dec;155(6):867-75.
105. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Aug;84(8):2647-53.
106. Tong SF, Ng CJ, Lee BC, Lee VK, Khoo EM, Lee EG, et al. Effect of long-acting testosterone undecanoate treatment on quality of life in men with testosterone deficiency syndrome: a double blind randomized controlled trial. *Asian J Androl*. 2012 Jul;14(4):604-11.
107. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970 Feb;45(239):13-23.

108. Stanczyk FZ, Azen CG, Pike MC. Effect of Finasteride on Serum Levels of Androstenedione, Testosterone and Their 5alpha-Reduced Metabolites in Men at Risk for Prostate Cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013 Mar 6;138c:10-6.
109. Srinivas-Shankar U, Wu FC. Drug insight: testosterone preparations. *Nat Clin Pract Urol.* 2006 Dec;3(12):653-65.
110. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Jun;58(6):710-7.
111. Winters SJ. Diurnal rhythm of testosterone and luteinizing hormone in hypogonadal men. *J Androl.* 1991 May-Jun;12(3):185-90.
112. Diver MJ. Laboratory measurement of testosterone. *Front Horm Res.* 2009;37:21-31.
113. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):405-13.
114. Adams R. Revised Physical Activity Readiness Questionnaire. *Can Fam Physician.* 1999 Apr;45:992-1005.
115. Warburton DE, Gledhill N, Jamnik VK, Bredin SS, McKenzie DC, Stone J, et al. Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity clearance: Consensus Document 2011. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011 Jul;36 (Suppl 1):S266-98.
116. Bassett DR, Jr. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Aug;35(8):1396.

117. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Aug;35(8):1381-95.
118. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário internacional de atividade física(IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil  
*Rev Bras Ativ Fis Saúde.* 2001;6(2):05-18.
119. Berlim MT, Pavanello DP, Caldieraro MA, Fleck MP. Reliability and validity of the WHOQOL BREF in a sample of Brazilian outpatients with major depression. *Qual Life Res.* 2005 Mar;14(2):561-4.
120. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica.* 2000 Apr;34(2):178-83.
121. ACSM. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8<sup>th</sup> ed; 2009.
122. Bohannon RW. Are hand-grip and knee extension strength reflective of a common construct? *Percept Mot Skills.* 2012 Apr;114(2):514-8.
123. Bohannon RW. Dynamometer measurements of hand-grip strength predict multiple outcomes. *Percept Mot Skills.* 2001 Oct;93(2):323-8.
124. Jackson A, Langford NJ. The criterion-related validity of the sit and reach test: replication and extension of previous findings. *Res Q Exerc Sport.* 1989 Dec;60(4):384-7.
125. Brown LE, Weir JP, Oliveira HB, Bottaro M, Lima LCdJ, Fernandes Filho J. Recomendação de procedimentos da Sociedade Americana de Fisiologia do

Exercício (ASEP) I: avaliação precisa da força e potência muscular. *Rev Bras Cienc Mov.* 2003;11(4):95-110.

126. Verdijk LB, van Loon L, Meijer K, Savelberg HH. One-repetition maximum strength test represents a valid means to assess leg strength in vivo in humans. *J Sports Sci.* 2009 Jan 1;27(1):59-68.

127. Knapik JJ, Wright JE, Mawdsley RH, Braun JM. Isokinetic, isometric and isotonic strength relationships. *Arch Phys Med Rehabil.* 1983 Feb;64(2):77-80.

128. Ly LP, Handelsman DJ. Muscle strength and ageing: methodological aspects of isokinetic dynamometry and androgen administration. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002 Jan-Feb;29(1-2):37-47.

129. Arnold BL, Perrin DH, Hellwig EV. The Reliability Of Three Isokinetic Knee-extension Angle-specific Torques. *J Athl Train.* 1993 Fall;28(3):227-9.

130. Krueel LFM, Coertjens M, Tartaruga LAP, Pusch HC. Validade e Fidedignidade do Consumo Máximo de Oxigênio Predito pelo Freqüencímetro Polar M52. *Rev Bras Fisi Exerc.* 2003;2:147-56.

131. Marocolo M, Barbosa Neto O, Vianna JM, Lauria AA, Orsatti FL, Mota GR. Analysis of the correlation between Polar Fitness Test<sup>®</sup> protocol and ergospirometry *Rev Bras Med Esporte [online].* 2012;18(3):195-7.

132. Trivison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):549-55.

133. Sanabria Perez C, Diaz Perez JA. Evaluation of testosterone levels through distinct analytic methods in healthy men. *Endocrinol Nutr.* 2010 Aug-Sep;57(7):301-5.

134. Garn SM, Leonard WR, Hawthorne VM. Three limitations of the body mass index. *Am J Clin Nutr.* 1986 Dec;44(6):996-7.
135. Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2003 May;24(10):909-15.
136. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation.* 1999 Oct 19;100(16):1690-6.
137. Sa EQ, Sa FC, Guedes AD, Verreschi IT. Serum testosterone and cardiovascular disease in men. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Nov;53(8):915-22.
138. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA, 3rd, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Heart Rhythm.* 2011 Jan;8(1):157-76.
139. Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, et al. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol.* 2007 Feb 15;99(4):541-8.
140. Emmerich JC. Monitorização respiratória: fundamentos. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
141. Polar. Development of the Polar Fitness Test. *Sports Science and R&D* 2011 [cited 2013 20 Maio]; Available from: [http://www.polar.com/en/about\\_polar/who\\_we\\_are/research/fitness\\_test\\_with\\_OwnIndex](http://www.polar.com/en/about_polar/who_we_are/research/fitness_test_with_OwnIndex)

142. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS, Jr., et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA*. 1999 Oct 27;282(16):1547-53.
143. Sui X, LaMonte MJ, Laditka JN, Hardin JW, Chase N, Hooker SP, et al. Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *JAMA*. 2007 Dec 5;298(21):2507-16.
144. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002 Mar 14;346(11):793-801.
145. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, McKinlay JB. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Dec;67(6):853-62.
146. Singer F, Zumoff B. Subnormal serum testosterone levels in male internal medicine residents. *Steroids*. 1992 Feb;57(2):86-9.
147. Rajmil O, Fernandez M, Blasco A, Arrus JA, Montanes R, Rodriguez-Espinosa J. [Association of nocturnal penile rigidity with testosterone, metabolic syndrome, and other variables: a prospective cross-sectional pilot study]. *Actas urologicas espanolas*. 2011 Sep;35(8):459-67.
148. Molina FD, Suman M, Carvalho TB, Piatto VB, Taboga SR, Maniglia JV, et al. Evaluation of testosterone serum levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2011 Jan-Feb;77(1):88-95.
149. Wheeler MJ, Barnes SC. Measurement of testosterone in the diagnosis of hypogonadism in the ageing male. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Oct;69(4):515-25.

150. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):1995-2010.
151. Schubert M, Minnemann T, Hubler D, Rouskova D, Christoph A, Oettel M, et al. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov;89(11):5429-34.
152. Pereira MG. *Artigos científicos: como redigir, publicar e avaliar.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan 2011.
153. Brill KT, Weltman AL, Gentili A, Patrie JT, Fryburg DA, Hanks JB, et al. Single and combined effects of growth hormone and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Dec;87(12):5649-57.
154. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 Dec;281(6):E1172-81.
155. Roy TA, Blackman MR, Harman SM, Tobin JD, Schragger M, Metter EJ. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002 Aug;283(2):E284-94.
156. Hwang TI, Lo HC, Tsai TF, Chiou HY. Association among hypogonadism, quality of life and erectile dysfunction in middle-aged and aged male in Taiwan. *Int J Impot Res.* 2007 Jan-Feb;19(1):69-75.

157. Cadore EL, Brentano MA, Lhullier FLR, Krueel LFM. Factors concerned with the testosterone and cortisol response to strength training. *Rev Bras Med Esporte* [online]. 2008;14(1):74-8.

158. Jackson AS, Blair SN, Mahar MT, Wier LT, Ross RM, Stuteville JE. Prediction of functional aerobic capacity without exercise testing. *Med Sci Sports Exerc.* 1990 Dec;22(6):863-70.

**ANEXO A - PAR-Q**

**1** - Alguma vez um médico lhe disse que você possui um problema do coração e lhe recomendou que só fizesse atividade física sob supervisão médica?

( ) Sim                      ( ) Não

**2** - Você sente dor no peito, causada pela prática de atividade física?

( ) Sim                      ( ) Não

**3** - Você sentiu dor no peito no último mês?

( ) Sim                      ( ) Não

**4** - Você tende a perder a consciência ou cair, como resultado de tonteira ou desmaio?

( ) Sim                      ( ) Não

**5** - Você tem algum problema ósseo ou muscular que poderia ser agravado com a prática de atividade física?

( ) Sim                      ( ) Não

**6** - Algum médico já lhe recomendou o uso de medicamentos para a sua pressão arterial, para circulação ou coração?

( ) Sim                      ( ) Não

**7** - Você tem consciência, através da sua própria experiência ou aconselhamento médico, de alguma outra razão física que impeça sua prática de atividade física sem supervisão médica?

( ) Sim                      ( ) Não

Obs.: Se apenas uma das 7 questões acima for respondida com um sim, seria recomendado uma avaliação médica antes do início de um programa de atividade física. Se você está ou pode estar grávida – deve falar com seu médico antes de começar a tornar-se mais ativa.

Medicação: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ANEXO B - ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

### HISTÓRIA FAMILIAR

Possui pai, irmão ou filho com menos de 55 anos e que teve infarto do miocárdio (infarto no coração), revascularização coronariana (cirurgia de pontes de safena e/ou mamária) ou morte súbita (morte inesperada e rápida)

 SIM

 NÃO

Possui mãe, irmã ou filha com menos de 65 anos e que teve infarto do miocárdio (infarto no coração), revascularização coronariana (cirurgia de pontes de safena e/ou mamária) ou morte súbita (morte inesperada e rápida)

 SIM

 NÃO

### FUMO DE CIGARROS

É fumante ou deixou de fumar há menos de 6 meses

Parou há \_\_\_\_\_ meses

 SIM

 NÃO

HIPERTENSÃO: ( $\geq 140/90$  mmHg 2x ou em medicação para pressão arterial)

 SIM

 NÃO

### HIPERCOLESTEROLEMIA

Colesterol total (limite  $\geq 200$  mg/dl) (+)

Colesterol HDL ("bom":  $< 40$  mg/dl) (+)

Colesterol HDL ("bom":  $\geq 60$  mg/dl) (-)

Tem colesterol LDL ("ruim":  $\geq 130$  mg/dl) (+)

Está usando remédio para redução de colesterol

**GLICOSE DE JEJUM ALTERADA**

Tem glicose de jejum  $\geq 100$  mg/dl em duas medidas diferentes. Sabendo o valor exato, favor informar no campo ao lado.

 SIM NÃO**OBESIDADE**

IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> ou circunferência da cintura  $\geq 102$  cm/homens e  $\geq 88$  cm/mulheres ou RCQ  $\geq 0,95$  homens e  $\geq 0,86$  mulheres

 SIM NÃO**ESTILO DE VIDA SEDENTÁRIO**

Não participa de programa regular de exercícios ou não acumula o mínimo de 30 minutos de atividade física por dia, no mínimo 5 dias por semana?

 SIM NÃO**SINAIS E SINTOMAS (estipular tempo com significado funcional)**

Já sentiu dor ou desconforto no peito, no pescoço, na “maxila”, nos braços em repouso e/ou durante o exercício

 SIM NÃO

Já sentiu falta de ar em repouso ou com pequeno esforço (dificuldade em respirar – dispneia)

 SIM NÃO

Tem ou teve vertigem e/ou desmaio

 SIM NÃO

Tem ou teve ortopneia ou dispneia paroxística noturna (dificuldade para respirar deitado)

 SIM

 NÃO

Tem edema nos tornozelos

 SIM

 NÃO

Tem taquicardia ou palpitações (sente o coração acelerado)

 SIM

 NÃO

Tem ou teve claudicação intermitente (dificuldade na marcha)

 SIM

 NÃO

Tem sopro no coração informado pelo médico

 SIM

 NÃO

Tem cansaço excessivo (grande) ou sente falta de ar com atividades do dia a dia

 SIM

 NÃO

10) Você é portador de alguma das doenças abaixo listadas:

a) Doença cardíaca (p. exemplo: infarto / arritmia / coronariopatia, etc.)

 SIM

 NÃO

b) Doença vascular cerebral ou periférica (p. exemplo: AVC, derrame, etc.)

 SIM

 NÃO

c) Doença pulmonar (p. exemplo: enfisema, asma, fibrose cística, etc.)

 SIM

 NÃO

d) Doença metabólica (p. exemplo: Diabetes, alterações da tiroide, etc.)

 SIM

 NÃO

e) Doença renal (nos rins)

 SIM

 NÃO

f) Doença hepática (no fígado)

 SIM

 NÃO

**ANEXO C – IPAQ (versão curta)**

## QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

**VERSÃO CURTA – (9ªv)**

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Para responder as questões lembre que: atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal. Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

**1a** Em quantos dias da última semana você **caminhou** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA**  Nenhum

**1b** Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

Horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**2a.** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como, por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração **(POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)**

Dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA**  Nenhum

**2b.** Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

Horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**3a** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

Dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA**  Nenhum

**3b** Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

Horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**4.** Caso considere que não faz a quantidade desejada e/ou recomendada de atividade física, indique as 3 principais causas deste fato. Atribua ordem de importância para cada motivo, usando o número 1 para o principal motivo, 2 para o segundo e 3 para o terceiro.

<input type="checkbox"/> NÃO SE APLICA. JÁ PRATICO A QUANTIDADE NECESSÁRIA E/OU RECOMENDADA		
<input type="checkbox"/> NÃO GOSTO	<input type="checkbox"/> FALTA DE TEMPO	<input type="checkbox"/> RESTRIÇÃO MÉDICA
<input type="checkbox"/> FALTA DE ORIENTAÇÃO PROFISSIONAL	<input type="checkbox"/> FALTA DE LOCAL APROPRIADO	<input type="checkbox"/> FALTA DE DINHEIRO
<input type="checkbox"/> FALTA DE COMPANHIA	<input type="checkbox"/> CANSAÇO	<input type="checkbox"/> OUTRO _____

**5.** Defina sua relação pessoal com a atividade física.

<input type="checkbox"/> GOSTO MUITO	<input type="checkbox"/> GOSTO	<input type="checkbox"/> INDIFERENTE	<input type="checkbox"/> NÃO GOSTO	<input type="checkbox"/> DETESTO
--------------------------------------	--------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------	----------------------------------

## ANEXO D – QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

### WHOQOL

Instruções					
<p>Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. <b>Por favor responda a todas as questões.</b> Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.</p> <p>Por favor, tenham em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as <b>duas últimas semanas</b>. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:</p>					
	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

**Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.**

		muito ruim	ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre <b>quão completamente</b> você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.						
		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre quão bem ou satisfeito você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.						
		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	Muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5

20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

**As questões seguintes referem-se à com que frequência você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.**

		nunca	Algumas vezes	frequentemente	muito frequentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

## ANEXO E – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

### PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: **129/11**

Título do Projeto: “Análise da aptidão física relacionada à saúde em homens portadores de hipogonadismo congênito submetidos ao tratamento de reposição com testosterona”

Pesquisadora Responsável: Kim Sampaio de Lacerda Mileski

Data de Entrada: 07/10/11

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto **129/11** com o título: “Análise da aptidão física relacionada à saúde em homens portadores de hipogonadismo congênito submetidos ao tratamento de reposição com testosterona”, analisado na 9ª reunião ordinária realizada no dia 09 de novembro de 2011.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificado da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 09 de novembro de 2011.

Thiago Rocha da Cunha  
Vice- Coordenador do CEP-FS/UnB

## APÊNDICE A – TESTOSTERONA NO GRUPO CONTROLE

Tabela 6 - Concentrações de testosterona total plasmática observadas nos indivíduos do grupo controle, nos dois dias do protocolo de avaliação física, e em terceira medida confirmatória (extra), independente do protocolo, nos indivíduos que apresentaram valores <300 ng/dL nas duas medidas

Indivíduo	EXAMES LABORATORIAIS		
	TTtotal(1)	TTtotal (2)	TTtotal (extra)
AMM	555,70	613,50	
DOE*	222,50	174,20	343,40
PHMB*	266,00	267,00	502,60
JOS*	212,70	210,10	
ASP	322,20	378,50	
AJO	404,50	297,20	
FWOM	327,00	386,00	
LHPS	331,00	398,00	
LN*	207,00	295,00	499,90
VM	506,40	375,00	
RRO*	243,20	246,40	
MPV*	181,70	234,50	359,90
FSA*	272,90	144,00	
SSN*	245,90	283,00	340,10
TAL	607,10	449,70	
LAD	631,40	529,10	

\*Indivíduos que foram solicitados a repetir novamente as coletas de sangue em um dia aleatório por apresentarem valores de testosterona total plasmática abaixo de 300ng/dL nas duas medidas durante os dias de teste.  
TTtotal. Concentração de testosterona total plasmática





DATA A:        /        /

#### TESTE DE FORÇA DE MEMBRO SUPERIOR A

Membro dominante: 1)            2)            3)            Melhor:            kgf

Membro não dominante: 1)        2)            3)            Melhor:            kgf

#### TESTE DE FLEXIBILIDADE A

Sentar e Alcançar: 1<sup>a</sup>            cm        2<sup>a</sup>            cm        3<sup>a</sup> cm            Maior= cm

#### DINAMÔMETRO ISOCINÉTICO

Altura da cadeira:

Distância do assento:

Distância da cadeira do aparelho:

Distancia do braço do aparelho:

Distância do tornozelo:

#### TESTE DE FORÇA MÁXIMA A

Pico de Torque de Extensão de Joelho: kgf

#### TESTE DE RESISTÊNCIA A

5 primeiras repetições: 1<sup>a</sup>            2<sup>a</sup>            3<sup>a</sup>            4<sup>a</sup>            5<sup>a</sup>

5 últimas repetições: 26<sup>a</sup>            27<sup>a</sup>            28<sup>a</sup>            29<sup>a</sup>            30<sup>a</sup>

Trabalho total:                    joules

Índice de fadiga:                    %

DATA B:        /        /

#### TESTES DE APTIDÃO CARDIORESPIRATÓRIA

Vo2 previsto para a idade:                    ml/kg/min    Resultado:

FC repouso:            bpm            PA repouso:            /                    FR:

FC em pé:            bpm            PA em pé:            /                    FR:

Nível de atividade física PFT:

Observações:

### TESTE DE FORÇA DE MEMBRO SUPERIOR B

Membro dominante: 1)                      2)                      3)                      Melhor:                      kgf  
 Membro não dominante: 1)                      2)                      3)                      Melhor:                      kgf

### TESTE DE FLEXIBILIDADE B

Sentar e Alcançar: 1<sup>a</sup>                      cm                      2<sup>a</sup>                      cm                      3<sup>a</sup> cm                      Maior= cm

### TESTE DE FORÇA MÁXIMA ISOCINÉTICA B

Regulou o equipamento: ( ) sim ( ) não  
 Pico de Torque de Extensão de Joelho: kgf

### TESTE DE RESISTÊNCIA B

5 primeiras repetições: 1<sup>a</sup>                      2<sup>a</sup>                      3<sup>a</sup>                      4<sup>a</sup>                      5<sup>a</sup>  
 5 últimas repetições: 26<sup>a</sup>                      27<sup>a</sup>                      28<sup>a</sup>                      29<sup>a</sup>                      30<sup>a</sup>  
 Trabalho total:                      Joules  
 Índice de fadiga:                      %

### COLETA DE DADOS

Material coletado levado ao laboratório para análise A: ( ) sim ( ) não  
 Material coletado levado ao laboratório para análise B: ( ) sim ( ) não  
 Material salvo em backup A: ( ) sim ( ) não  
 Material salvo em backup B: ( ) sim ( ) não  
 Material impresso A: ( ) sim ( ) não  
 Material impresso B: ( ) sim ( ) não  
 Resultados foram informados ao voluntário: ( ) sim ( ) não

## **APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO DOS PACIENTES COM HIPOGONADISMO CONGÊNITO**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO**

O senhor está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica intitulada **“Análise da aptidão física relacionada à saúde em homens portadores de hipogonadismo congênito submetidos ao tratamento de reposição com testosterona”**.

A proposta do estudo é avaliar as qualidades físicas relacionadas à saúde de pacientes com hipogonadismo congênito em uso de testosterona exógena (externa) e compará-las a indivíduos com condições clínicas normais para saber se existem diferenças. Você fará parte do grupo controle com condições clínicas normais.

A avaliação da capacidade cardiorrespiratória será realizada através de um registro 2 períodos de 5 minutos de frequência cardíaca (ritmo cardíaco) em repouso na posição deitada e mais 5 minutos na posição de pé, para analisar um controle do sistema nervoso sobre o funcionamento do coração.

A avaliação da força muscular de membros inferiores (pernas) será realizada através do teste de extensão de joelhos (esticar a perna) utilizando um equipamento específico, chamado de isocinético. O senhor deverá permanecer sentado com os braços cruzados e, quando solicitado, deverá fazer o máximo de força o mais rápido possível, realizando o número de repetições que forem pedidas. Será realizado um aquecimento com 10 repetições seguido de dois testes, um com duas séries de 04 repetições e outro com cerca de 30 repetições.

A avaliação da força muscular de membros superiores (braços) será realizada através do teste de preensão manual utilizando um aparelho chamado de dinamômetro. Será solicitado ao senhor que fique sentado e segure um equipamento com cada uma das mãos por vez e assim que for solicitado deverá fazer o máximo de força possível para fechar a mão.

Para avaliação da flexibilidade será utilizado o teste de sentar e alcançar utilizando um equipamento chamado de banco de Wells. O senhor deverá ficar sentado com as pernas estendidas (esticadas) e realizar uma flexão de tronco (dobrar o corpo à frente) tentando levar as mãos o mais longe possível.

A avaliação da composição corporal será realizada através do equipamento de densitometria radiológica. O senhor deverá permanecer deitado no equipamento durante alguns minutos sem se movimentar enquanto o equipamento faz toda a análise.

Todos os testes serão acompanhados por pesquisadores qualificados e prontos para qualquer emergência. Os testes acima descritos não apresentam graves riscos à saúde, desde que o senhor esteja liberado para a prática de atividades físicas, sem restrições. Durante alguns testes o senhor sentirá o aumento dos batimentos cardíacos por minuto, terá aumento esperado da pressão arterial. Os inconvenientes mais comuns desses testes são cansaço e dor muscular tardia (um ou dois dias depois).

Para avaliar as concentrações de testosterona no sangue, será solicitado ao senhor que forneça uma amostra de sangue de 15 ml, colhida por profissional competente através de uma punção na veia do seu braço, utilizando agulha e seringa descartáveis. Esse procedimento NÃO resulta em riscos graves à sua saúde, e as possíveis complicações são: leve dor, inchaço (inflamação), infecção ou uma marca "preto-azulada" no local da picada (hematoma). Trata-se de um procedimento igual a um exame de sangue de rotina.

Os resultados desta pesquisa poderão esclarecer se a utilização da testosterona pelos pacientes com hipogonadismo congênito está sendo suficiente para evitar perdas físicas essenciais à manutenção da boa saúde ou ao menos se os resultados serão semelhantes aos encontrados em indivíduos clinicamente normais. Este estudo poderá ser útil para o tratamento de pacientes com hipogonadismo.

A sua participação nesta pesquisa é importante para os avanços dos conhecimentos da Medicina e da Educação Física, que ocorrem através de estudos como este. Neste caso, este estudo poderá contribuir para melhor entendimento dos efeitos da reposição de testosterona na aptidão física relacionada à saúde.

O senhor poderá ter acesso a todas as informações e esclarecimentos que desejar a qualquer momento, antes ou durante a pesquisa. Sua participação neste estudo é voluntária. A decisão de não participar, ou de desistir da participação nesta pesquisa a qualquer momento, mesmo depois de já ter iniciado, não ocasionará nenhuma consequência ou prejuízo para o senhor ou no seu atendimento, bastando para isto comunicar o seu desejo aos pesquisadores responsáveis.

Nenhum tipo de pagamento será feito pela sua participação como voluntário nessa pesquisa, e todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. As avaliações que necessitam da sua presença serão realizadas no Laboratório de Fisiologia do Exercício da Faculdade de Educação Física - FEF/UnB, no Laboratório de Força da Faculdade de Educação Física - FEF/UnB, no Laboratório Cardiovascular da Faculdade de Medicina e no Laboratório de Composição Corporal FEF/UnB, além da presença no laboratório para coleta de sangue.

Quando estiver concluída a pesquisa, o senhor poderá, sob sua expressa solicitação, ser informado detalhadamente sobre os resultados e ter uma cópia da mesma.

Os pesquisadores garantem que qualquer informação pessoal bem como a sua participação serão mantidas sob sigilo, e a descrição e publicação dos resultados não resultará em identificação da pessoa examinada.

Se durante a pesquisa houver necessidade de esclarecer alguma dúvida entre em contato com a Dra. Adriana Lofrano Alves Porto ou com Kim Sampaio de Lacerda Mileski. Outras informações a respeito dos procedimentos ou questões éticas o senhor poderá obter com o CEP (Comitê de Ética e Pesquisa) da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília-UnB, através do telefone (61) 3107-1947, no endereço Campus Universitário Darcy Ribeiro Faculdade de Ciências da Saúde Brasília - DF, 70910-900.

Eu, \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, voluntariamente, concordo em participar da pesquisa acima, a ser realizada na UnB. Declaro ter lido e compreendido este TCLE, fui informado de todos os dados, pude fazer perguntas e recebi respostas que me satisfizeram. Se eu não participar ou se eu decidir suspender minha participação neste estudo, não serei penalizado e não renunciarei a quaisquer direitos legais. Eu recebi uma cópia deste TCLE.

Assinatura do paciente:

\_\_\_\_\_

Assinatura do responsável legal (se for o caso):

\_\_\_\_\_

## APÊNDICE D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO DOS VOLUNTÁRIOS DO GRUPO CONTROLE

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

O senhor está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica intitulada “**Análise da aptidão física relacionada à saúde em homens portadores de hipogonadismo congênito submetidos ao tratamento de reposição com testosterona**”.

Pacientes com hipogonadismo possuem uma diminuição na produção de testosterona, com isso alguns estudos demonstram que baixas concentrações deste hormônio podem interferir na qualidade de sono, na função sexual, no risco de quedas, na força e massa muscular, assim como na capacidade funcional.

A proposta do estudo é avaliar as qualidades físicas relacionadas à saúde de pacientes com hipogonadismo congênito em uso de testosterona exógena (externa) e compará-las a indivíduos com condições clínicas normais para saber se existem diferenças.

A avaliação da capacidade cardiorrespiratória será realizada através de um registro de 5 minutos de frequência cardíaca (ritmo cardíaco) em repouso na posição deitada e mais 5 minutos na posição de pé, para analisar um controle do sistema nervoso sobre o funcionamento do coração.

A avaliação da força muscular de membros inferiores (pernas) será realizada através do teste de extensão de joelhos (esticar a perna) utilizando um equipamento específico, chamado de isocinético. O senhor deverá permanecer sentado com os braços cruzados e, quando solicitado, deverá fazer o máximo de força o mais rápido possível, realizando o número de repetições que forem pedidas. Será realizado um aquecimento com 10 repetições seguido de dois testes, um com duas séries de 04 repetições e outro com cerca de 30 repetições.

A avaliação da força muscular de membros superiores (braços) será realizada através do teste de preensão manual utilizando um aparelho chamado de dinamômetro. Será solicitado ao senhor que fique sentado e segure um equipamento com cada uma das mãos por vez e assim que for solicitado deverá fazer o máximo de força possível para fechar a mão.

Para avaliação da flexibilidade será utilizado o teste de sentar e alcançar utilizando um equipamento chamado de banco de Wells. O senhor deverá ficar sentado com as pernas estendidas (esticadas) e realizar uma flexão de tronco (dobrar o corpo à frente) tentando levar as mãos o mais longe possível.

A avaliação da composição corporal será realizada através do equipamento de densitometria radiológica. O senhor deverá permanecer deitado no equipamento durante alguns minutos sem se movimentar enquanto o equipamento faz toda a análise.

Todos os testes serão acompanhados por pesquisadores qualificados e prontos para qualquer emergência. Os testes acima descritos não apresentam graves riscos à saúde, desde que o senhor esteja liberado para a prática de atividades físicas, sem restrições. Durante alguns testes o senhor sentirá o aumento dos batimentos cardíacos por minuto, terá aumento esperado da pressão arterial. Os inconvenientes mais comuns desses testes são cansaço e dor muscular tardia (um ou dois dias depois).

Para avaliar as concentrações de testosterona no sangue, será solicitado ao senhor que forneça uma amostra de sangue de 4 ml, colhida por profissional competente através de uma punção na veia do seu braço, utilizando agulha e seringa descartáveis. Esse procedimento NÃO resulta em riscos graves à sua saúde, e as possíveis complicações são: leve dor, inchaço (inflamação), infecção ou uma marca "preto-azulada" no local da picada (hematoma). Trata-se de um procedimento igual a um exame de sangue de rotina.

Os resultados desta pesquisa poderão esclarecer se a utilização da testosterona pelos pacientes com hipogonadismo congênito está sendo suficiente para evitar perdas físicas essenciais à manutenção da boa saúde ou ao menos se os resultados serão semelhantes aos encontrados em indivíduos clinicamente normais. Isso poderá ou não contribuir para a sua saúde direta ou indiretamente, pois caso sejam encontradas diferenças, isso poderá determinar como o tratamento desses pacientes deverá ser continuado. Caso as diferenças encontradas não sejam úteis para a determinação do seu tratamento, poderá ser útil para o tratamento de outras pessoas.

A sua participação nesta pesquisa é importante para os avanços dos conhecimentos da Medicina e da Educação Física, que ocorrem através de estudos como este. Neste caso, este estudo poderá contribuir para melhor entendimento dos efeitos da reposição de testosterona na aptidão física relacionada à saúde.

O senhor poderá ter acesso a todas as informações e esclarecimentos que desejar a qualquer momento, antes ou durante a pesquisa. Sua participação neste estudo é voluntária. A decisão de não participar, ou de desistir da participação nesta pesquisa a qualquer momento, mesmo depois de já ter iniciado, não ocasionará nenhuma consequência ou prejuízo para o senhor ou no seu atendimento, bastando para isto comunicar o seu desejo aos pesquisadores responsáveis.

Nenhum tipo de pagamento será feito pela sua participação como voluntário nessa pesquisa, e todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. As avaliações que necessitam da sua presença serão realizadas no ambulatório de endocrinologia do HUB/UnB, no Laboratório de Fisiologia do Exercício da Faculdade de Educação Física - FEF/UnB, no Laboratório de Força da Faculdade de Educação Física - FEF/UnB e no Laboratório de Composição Corporal FEF/UnB, além da presença no laboratório para coleta de sangue.

Quando estiver concluída a pesquisa, o senhor poderá, sob sua expressa solicitação, ser informado detalhadamente sobre os resultados e ter uma cópia da mesma.

Os pesquisadores garantem que qualquer informação pessoal bem como a sua participação serão mantidas sob sigilo, e a descrição e publicação dos resultados não resultará em identificação da pessoa examinada.

Se durante a pesquisa houver necessidade de esclarecer alguma dúvida entre em contato com a Dra. Adriana Lofrano Alves Porto ou com Kim Sampaio de Lacerda Mileski. Outras informações a respeito dos procedimentos ou questões éticas o senhor poderá obter com o CEP (Comitê de Ética e Pesquisa) da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília-UnB, através do telefone (61) 3107-1947, no endereço Campus Universitário Darcy Ribeiro Faculdade de Ciências da Saúde Brasília - DF, 70910-900.

Eu, \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, voluntariamente, concordo em participar da pesquisa acima, a ser realizada na UnB. Declaro ter lido e compreendido este TCLE, fui informado de todos os dados, pude fazer perguntas e recebi respostas que me satisfizeram. Se eu não participar ou se eu decidir suspender minha participação neste estudo, não serei penalizado e não renunciarei a quaisquer direitos legais. Eu recebi uma cópia deste TCLE.

Assinatura do voluntário:

\_\_\_\_\_

Assinatura do responsável legal (se for o caso):

\_\_\_\_\_