

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENVELHECIMENTO HUMANO

**Efeitos da reposição de testosterona em mulheres ooforectomizadas
bilateralmente: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos
randomizados**

Taís Romeu Ximendes Vaz da Silva

Passo Fundo

2014

Taís Romeu Ximendes Vaz da Silva

Efeitos da reposição de testosterona em mulheres ooforectomizadas bilateralmente:
revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Envelhecimento Humano da Faculdade de Educação
Física e Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo,
como requisito parcial para obtenção de título de Mestre
em Envelhecimento Humano.

Orientador:

Prof^a Dr^a Telma Elita Bertolin

Coorientador:

Prof^a Dr^a Camila Pereira Leguisamo

Colaboradora:

Prof^a Dr^a Maria Celeste Wender

Passo Fundo

2014

CIP – Catalogação na Publicação

S586e Silva, Taís Romeu Ximendes Vaz da
Efeitos da reposição de testosterona em mulheres
ooforectomizadas bilateralmente : revisão sistemática e
metanálise de ensaios clínicos randomizados / Taís Romeu
Ximendes Vaz da Silva. – 2014.
84 f. : il; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) –
Universidade de Passo Fundo, 2014.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Telma Elita Bertolin.

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Camila Pereira Leguisamo.

1. Envelhecimento. 2. Testosterona. 3. Hormonoterapia.
4 Ovariectomia. I. Bertolin, Telma Elita, orientadora. II.
Leguisamo, Camila Pereira, coorientadora. III. Título.

CDU: 613.98

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO



ppgEH

Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEEF

A Banca Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação:

“Efeitos da reposição de testosterona em mulheres ooforectomizadas bilateralmente: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados”

Elaborada por

TAÍS ROMEU XIMENDES VAZ DA SILVA

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
“Mestre em Envelhecimento Humano”

Aprovada em: 26/03/2014
Pela Banca Examinadora

Profª. Drª. Camila Pereira Leguisamo
Coorientadora e Presidente da Banca Examinadora

Profª. Drª. Marlene Doring
Universidade de Passo Fundo – UPF/ppgEH

Profª. Drª. Ana Carolina Bertoletti De Marchi
Universidade de Passo Fundo – UPF/ppgEH

Profª. Drª. Tatiana Oro
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGCTA

DEDICATÓRIA

Ao meu companheiro, amigo e pai da nossa amada filha Antonella. Esta etapa que se conclui não seria possível sem ter você ao meu lado, sem seu incentivo, paciência e principalmente por acreditar sempre nas minhas capacidades. Obrigada por todo amor que demonstras por mim a todo instante.

Aos meus familiares por me apoiarem em todas as etapas da minha vida, sem vocês a vida não teria graça.

AGRADECIMENTOS

Os meus agradecimentos infinitos a Deus por conceber-me o dom da vida e por se fazer presente em todas as pessoas que amo das formas mais diversas.

A minha orientadora Telma Elita Bertolin e à minha coorientadora Camila Pereira Leguisamo pela paciência e compreensão em todos os momentos. E a todos os professores do PPGEH.

A colaboradora Maria Celeste Wender a qual foi à pessoa fundamental para findarmos esta etapa e por ser tão solícita em todos os momentos.

Em especial um imenso agradecimento à colega Sheila Cristina Cecagno Zanini pelas incasáveis tardes de análises dos estudos, esta foi um imenso presente de Deus neste momento tão importante da minha vida.

A minha amiga Anelise Bergmann pelos verdadeiros incentivos e carinho.

A querida Rita de Marco pela atenção prestada em todos os momentos.

As minhas colegas Marcela Becegatto e Luana Taís Hartmann Backes pelo companheirismo e pela amizade.

Ao grupo do MCJ pela compreensão e pelo carinho.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram ao longo desse caminho.

RESUMO

Silva, Taís Romeu Ximendes Vaz da. Efeitos da reposição de testosterona em mulheres ooforectomizadas bilateralmente : revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. 2014. 84 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2014.

A ooforectomia bilateral é a retirada dos ovários, sendo estes responsáveis por metade da produção do hormônio testosterona no corpo. Este procedimento possui várias complicações, tanto físicas como psíquicas para as mulheres que o realizam. Na busca por uma melhor qualidade de vida para este grupo, inúmeras pesquisas estão sendo realizadas, entretanto há ainda muitas controvérsias quanto ao impacto da reposição da testosterona nos índices de triglicérides, de lipoproteína de alta densidade (HDL), de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e na questão muscular. Dessa forma, objetivamos uma revisão sistemática com metanálise sobre os efeitos da reposição de testosterona em mulheres ooforectomizadas bilateralmente. A fundamentação teórica demonstra o impacto que este hormônio acarreta na saúde da mulher, os inúmeros questionamentos quanto seu uso a longo prazo o qual as pesquisas ainda não mostram com clareza a segurança e o quanto este pode ou não impactar de forma negativa no aparecimento de doenças como por exemplo: câncer de mama.

Palavras-chave: 1. Ovariectomia. 2. Testosterona. 3. Ensaio Clínico Controlado Randomizado.

ABSTRACT

Silva, Taís Romeu Ximendes Vaz da. Effects of testosterone replacement in ovariectomized bilaterally women : systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. 2014. 84 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2014.

Bilateral oophorectomy is the removal of both ovaries, which are responsible for half the production of testosterone in the body, this procedure several both physical and psychic complications for women who do it. In search for a better quality of life for this group, many researches are being conducted, there is still much controversy regarding the impact of testosterone replacement in triglycerides in high-density lipoprotein (HDL) in low-density lipoprotein (LDL) and muscle in question. This developed a systematic review with meta-analysis on the effects of testosterone replacement in ovariectomized females bilaterally. The theoretical foundation showing the impact this hormone in women's health, has numerous questions about the long-term use of that, which research has not clearly show the safety and how this may or may not negatively impact the for diseases such as for example breast cancer.

Key words: 1. Heart Diseases. 2. Geriatrics. 3. Exercise. 4. Health of the Elderly. 5. Rehabilitation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma dos estudos identificados.....	22
Figura 2 - Comparação do HDL do grupo intervenção com testosterona vs. controle. .	24
Figura 3 - Comparação do LDL do grupo intervenção com testosterona vs. controle...	25
Figura 4 - Comparação do Triglicérideo do grupo intervenção com testosterona vs. controle.....	25

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

TRT Terapia de Reposição de Testosterona

TRH Terapia de Reposição Hormonal

ECRs Ensaios clínico randomizados

IC 95% Intervalo de confiança de 95%

RS Revisão sistemática

MA Metanálise

HDL Lipoproteína de alta densidade

LDL Lipoproteína de baixa densidade

TRIG Triglicerídeos

MG Massa magra

vs. versus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	PRODUÇÃO CIENTÍFICA I	15
2.1	<i>Introdução</i>	17
2.2	<i>Método</i>	18
2.2.1	Critérios de Elegibilidade	18
2.2.2	Estratégia de Busca	19
2.2.3	Seleção dos estudos e extração dos dados	19
2.2.4	Avaliação da qualidade metodológica	20
2.2.5	Análise Estatística	20
2.3	<i>Resultados</i>	21
2.3.1	Descrição dos estudos	21
2.3.2	Risco de viés	21
2.3.3	Efeitos da intervenção	24
2.4	<i>Discussão</i>	26
2.4.1	Resumo das evidências	26
2.4.2	Pontos fortes e limitações do estudo	28
2.5	<i>Conclusão</i>	29
	<i>Referências</i>	30
3	CONCLUSÃO	32
	REFERÊNCIAS	33
	ANEXOS	35
Anexo A.	<i>Comprovante de submissão</i>	36
	APÊNDICES	38
Apêndice A.	<i>Estratégia de Busca realizada no PubMed</i>	39
Apêndice B.	<i>Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos</i>	41
Apêndice C.	<i>Estudos completos excluídos</i>	43
Apêndice D.	<i>Projeto de pesquisa</i>	45

1 INTRODUÇÃO

Os ovários são responsáveis por metade da produção do hormônio testosterona no corpo, as glândulas supra-renais são responsáveis pela outra metade (DAVISON, 2005).

Mulheres entre 30 e 60 anos possuem uma redução hormonal de andrógenos adrenais de dois terços, os ovários em uma mulher com menopausa natural continuam a produzir testosterona, mas em níveis variados (SPENCER et al., 2007).

Mulheres que realizam o procedimento de retirada dos ovários, conhecido como ooforectomia bilateral, perdem por completo a produção de andrógenos, restando apenas a produção pelas glândulas supra-renais (CAMERON; BRAUNSTEIN, 2004).

A reposição de testosterona em mulheres tem demonstrado benefícios em diversos aspectos como: massa muscular, bem estar físico e psicológico, nas funções cardiovasculares e na densidade mineral óssea (DAVIS et al., 1994; JAN et al, 2000; NACHTIGALL et al., 2011).

Através de estudos verificou-se que a adição da testosterona juntamente com estrogênio e progesterona em mulheres pós-menopausa possuía efeitos benéficos sobre a função sexual (SHORR; PAPANICOLAOU; STIMMEL, 1938; PANZER; GUAY, 2009), desde então muitas pesquisas com testosterona são direcionadas para esta área em específico.

A testosterona vem sendo liberada para o uso em mulheres que realizaram o procedimento de retirada dos ovários, um exemplo é a Europa que liberou o uso desse hormônio por via transdérmica, no Reino Unido foi liberada o uso pela via subcutânea (DAVIS; NIJAND, 2008) e na Austrália através de géis contendo 1% de testosterona (DRILLICH; DAVIS, 2007).

Os EUA ainda estão temerosos com a liberação desse hormônio por acreditar que as evidências em termos de dosagens seguras para a reposição e o efeito dessas na saúde com o uso em longo prazo ainda são escassas, sendo assim até obterem pesquisas mais fidedignas e com maior tempo de uso da mesma preferem preservar as futuras usuárias (PANSER; GUAY, 2009).

A testosterona pode ser reposta por várias vias são elas: via oral, onde normalmente são usados os sintéticos metiltestosterona e o undecanato de testosterona; por implantes de testosterona sendo usada a dehidroepiandrosterona (DHEA), sendo este secretado pelas glândulas supra-renais; por implantes intramusculares; por patches de testosterona transdérmica (TTP) e por fim por géis transdérmicos (WYLIE et al., 2010).

O uso de qualquer medicamento implica sempre em efeitos colaterais na saúde, a reposição da testosterona não seria diferente, um dos pontos que determinam esses efeitos é a forma que será administrada a reposição. Os riscos mais iminentes são: o aumento do risco de doença cardiovascular, a perturbação da homeostasia do organismo e alguns estudos sugerem que facilita o desenvolvimento de câncer de mama e câncer ginecológico (PRU, 2009).

Os ensaios clínicos randomizados controlados (ECRs) são estudos utilizados para fornecer informações sobre os efeitos de uma intervenção específica. No entanto, os resultados de somente um desses estudos podem não ser suficientes para sustentar a utilização de uma intervenção (OLIVEIRA; PARENTE, 2010).

De acordo com Sampaio e Mancini (2007), os resultados são mais fidedignos quando diferentes estudos pesquisam os efeitos de uma mesma intervenção e fornecem dados que suportam as mesmas conclusões.

Uma revisão sistemática utiliza métodos sistemáticos com o intuito de minimizar possíveis vieses, proporcionando assim resultados mais fidedignos, melhorando a confiabilidade e a precisão das conclusões, para auxiliar na tomada de decisões. (HIGGINS; GREEN, 2011).

Tendo em vista a importância deste tema para a saúde da mulher quanto a questões cardiovasculares e fragilidade óssea e muscular, buscou-se através da análise de produções científicas quais são os benefícios e malefícios da reposição da testosterona na massa magra, nos triglicerídeos e nos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL).

2 PRODUÇÃO CIENTÍFICA I

EFEITOS DA REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA EM MULHERES OOFORECTOMIZADAS BILATERALMENTE: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Efeitos da reposição de testosterona em mulheres ooforectomizadas
bilateralmente: revisão sistemática e metanálise

Taís Ximendes Vaz da Silva^{1,2}, Sheila Cristina Cecagno-Zanini³, Maria Celeste
Wender⁴, Camila Pereira Leguisamo⁵, Telma Elita Bertolin¹.

Taís Ximendes Vaz da Silva
R. Nossa Senhora de Fátima 496, bairro. Don Rodolfo
CEP 99074090, Passo Fundo RS, Brasil
Email: taisx.vaz@hotmail.com
Contato: (54) 3314-8570

¹ Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo – Rio Grande do Sul - Brasil

² Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo – Rio Grande do Sul – Brasil – Bolsista
Prosup/CAPES

³ Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo – Rio Grande do Sul – Brasil –
Bolsita/Prosup/CAPES

Resumo

Contextualização: As mulheres ooforectomizadas bilateralmente sofrem inúmeras transformações na qualidade de vida e na composição corporal devido à retirada de um dos maiores produtores de testosterona, os ovários. A reposição de testosterona pode auxiliar de forma positiva no impacto que este causa na massa muscular e no perfil lipídico. **Objetivo:** Revisar sistematicamente os efeitos da reposição da testosterona na massa magra e no perfil lipídico. **Método:** A busca foi realizada em bases de dados: MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, EMBASE, LILACS e PEDro, em dezembro de 2013 de ensaios clínicos randomizados controlados com mínimo de dois meses e no máximo de seis meses da administração de testosterona. Dois revisores extraíram os dados de forma independente. Para metanálise, utilizou-se o modelo de efeitos randômicos. **Resultados:** Dos 39 estudos identificados, cinco foram incluídos totalizando 441 mulheres. Os desfechos significativamente encontrados foram: diminuição do HDL (-12,62 mg/dl; IC 95%: -19.74, -5.50; I2: 79%) e dos triglicéridos(-36.33 mg/dl; IC 95%: -45.86, -26.79; I2: 23%); o LDL não mostrou diferença significativa (5,48 mg/dl; IC 95%: -5.79, 16.76; I2: 0%) e em relação à massa magra não se pode realizar a metanálise, pois apenas um estudo apresentou este enfoque. **Conclusão:** Os dados analisados nesta revisão mostraram que os níveis de HDL e de triglicéridos sofreram uma diminuição após a administração da testosterona em mulheres ooforectomizadas. A diminuição dos níveis de HDL pode ser devido ao uso por via oral. Importante salientar que o estudo com reposição através de adesivo não mostrou esta diminuição. Mais estudos devem ser feitos para obter-se uma maior fidedignidade nos resultados, utilizando como método o uso de adesivos e que avaliem como desfecho a massa magra.

Palavras-chave: Testosterona. Ovariectomia. Ensaio Clínico Controlado Randomizado.

Abstract

Background: Heart failure (HF) is a clinical syndrome that results from a structural or functional cardiac disorder, increasingly common in the general population and prevalent in the elderly. Exercise can help reverse the physiological changes promoted by IC and aging. **Objective:** To review systematically the effects aerobic exercise, resistance exercise and combined exercise compared with the control group on the functional capacity and cardiorespiratory variables in elderly patients with HF. **Methods:** A search was conducted in the following databases: MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL, EMBASE, LILACS and PEDro, in July 2013 for randomized controlled trials with a minimum of eight weeks and a maximum of sixteen weeks of aerobic exercise, resistance and combined (all compared with control group), and outcomes were analyzed VO₂max., 6MWD, resting HR, SBP, DBP and F% E. Two

reviewers extracted the data independently. For meta-analysis, was used as random effects models. Results: Of the 3051 studies identified, 23 were included totaling 959 individuals. Outcomes significantly were: VO₂ max. to aerobic exercise (1.07 ml / kg / min, 95% CI: 0.53, 1.61, I₂: 57%), resting HR (bpm -3.25, 95% CI: -4.76, -1.73, I₂ = 0%) and 6MWT both resistance exercise (53.81 m, 95% CI: 31.97, 76.65, I₂: 0%) and for aerobic (37.62 m, 95% CI: 25.00, 50.25, I₂: 0%). **Conclusion:** The analyzed studies showed that aerobic exercise improves obtained in VO₂max, CFS, and resting HR. Already endured in CFS and resting HR. And the combined increase in VO₂max.

Keywords: Aging. Heart Diseases. Rehabilitation. Randomizedcontrolledtrial.

2.1 Introdução

A mulher ao entrar na menopausa nota uma grande transformação no seu corpo, de fato estas transformações existem, devido à diminuição da produção dos hormônios, exemplo: estrogênio e progesterona.

A perda de massa óssea, massa muscular e aumento da gordura abdominal são as modificações físicas mais iminentes, estudos mostram que a terapia de reposição hormonal (TRH) pode auxiliar na diminuição desse impacto corporal, entretanto as mulheres com menopausa cirúrgica possuem uma diminuição na produção de testosterona após a cirurgia ficando mais expostas aos efeitos físicos que a falta dessa pode acarretar (DOBS; NGUYEN; PACE, 2002).

A diminuição da produção de testosterona começa a partir dos 30 anos, entretanto nas mulheres ooforectomizadas bilateralmente, pelo fato de perderem um dos seus maiores produtores de testosterona é sentida de forma mais abrupta, chamada por alguns pesquisadores de deficiência androgênica (GLENN; BRAUNSTEIN, 2002).

A reposição do hormônio testosterona pode implicar em vários efeitos colaterais são eles: acne, hirsutismo, virilização, problemas cardiovasculares e câncer de mama. Pesquisas apontam que o uso da reposição hormonal por via transdérmica não trouxe

nenhuma alteração nos lipídios nem nos triglicerídeos comparado a reposição realizada por via oral, que acomete em alteração principalmente nos níveis de HDL. Outro fator que alguns estudos trazem é que a virilização só ocorre com doses suprafisiológicas (PANZER; GUAY, 2009).

Desta forma, a elaboração de revisões sistemáticas com metanálise utiliza métodos sistemáticos com o intuito de minimizar possíveis vieses, proporcionando desta forma resultados mais fidedignos, melhorando a confiabilidade e a precisão das conclusões, para auxiliar na tomada de decisões (BOCCHI et al., 2012)

Levando-se em consideração as controvérsias ainda existentes sobre os benefícios da reposição da testosterona, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a reposição de testosterona no desempenho da massa magra e no perfil lipídico de mulheres ooforectomizadas bilateralmente.

2.2 *Método*

O presente estudo segue as recomendações propostas pela Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011) e pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses: The PRISMA Statement* (MOHER et al., 2009).

2.2.1 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) com mulheres ooforectomizadas bilateralmente (idade média de 40 a 60 anos) que compararam: reposição de testosterona e derivados versus (vs.) grupo controle (com intervenção usando estrogênio ou sem uso de nenhum outro hormônio). Os desfechos considerados foram: lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa intensidade (LDL), triglicerídeo (TG) e massa magra.

2.2.2 Estratégia de Busca

A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane CENTRAL), EMBASE, LILACS. Além disso, foi realizada busca manual nas referências de estudos já publicados sobre o assunto. A busca foi realizada em dezembro de 2013, e foi composta pelos seguintes termos: “Ovariectomy”, “Testosterone” e seus sinônimos, além dos filtros de ensaio clínicos, “Randomized Clinical Trial”. Para a base de dados LILACS utilizou-se sinônimos da língua portuguesa e também uma sequência de palavras de acordo com cada base, que produz uma alta sensibilidade na busca por ensaios clínicos controlados (ROBINSON;DICKERSIN, 2002). As buscas não tiveram restrição de idioma e nem de ano. As estratégias completas utilizadas nas bases de dados estão disponíveis sob pedido.

2.2.3 Seleção dos estudos e extração dos dados

Os títulos e resumos de todos os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados, independentemente, por dois investigadores, de forma duplicada. Todos os resumos que não forneceram informações suficientes sobre os critérios de inclusão e exclusão foram avaliados na íntegra, e selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade. Discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso. Os mesmos dois revisores conduziram de forma individual, a extração dos dados no que diz respeito às características metodológicas dos estudos, características dos pacientes, características das intervenções e desfechos; os desacordos foram resolvidos por consenso ou por um terceiro revisor.

2.2.4 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos realizou-se de forma descritiva e consideraram-se as seguintes características: geração de sequência aleatória, alocação sigilosa, cegamento dos avaliadores dos desfechos, uso da análise de intenção de tratar e descrição das perdas e exclusões. Estudos sem uma descrição clara de uma geração sequência adequada foram considerados como não tendo atendido a esses critérios. Considerou-se que a falta de descrição de como a lista de alocação foi ocultada caracterizava ausência de ocultação de alocação. O uso da análise de intenção de tratar foi considerado como: confirmação sobre a avaliação de estudo de que o número de participantes randomizados e analisados era idêntico, exceto para os pacientes que perderam o seguimento ou que retiraram seu consentimento para participação no estudo. Considerou-se que estudos sem essa característica não haviam atendido esse critério. A avaliação da qualidade metodológica foi realizada de forma independente por dois revisores. A avaliação da qualidade metodológica está disponível sob pedido.

2.2.5 Análise Estatística

A metanálise foi realizada usando modelo de efeitos randômicos e as medidas de efeito foram obtidas pelos valores pós-intervenção. Considerou-se estatisticamente significativo um valor alfa = 0,05 e intervalo de confiança de 95%. A heterogeneidade estatística do efeito do tratamento entre os estudos foi avaliada pelo teste de Q de Cochran e a inconsistência pelo teste I², em que se considerou que valores acima de 25% e 50% indicavam heterogeneidade moderada e alta, respectivamente. Todas as análises foram realizadas utilizando o software Review Manager versão 5.1 (Colaboração Cochrane). A heterogeneidade estatística foi analisada usando análise de sensibilidade e análise de subgrupo.

2.3 *Resultados*

2.3.1 Descrição dos estudos

Foram encontrados 469 estudos nas bases de dados, destes 39 artigos foram considerados de potencial relevância para análise completa dos estudos. Entretanto cinco estudos preencheram os critérios de elegibilidade para a revisão sistemática e quatro estudos incluídos para a realização da metanálise. A Figura 1 apresenta o fluxograma de estudos incluídos nesta revisão e a Tabela 1 as características destes estudos.

2.3.2 Risco de viés

Os estudos incluídos apresentaram 100% de adequada sequência aleatória e 40% demonstraram alocação sigilosa, 100% dos estudos os participantes foram cegados e 100% o avaliador foi cegado, 100% descreveram a quantidade de perdas dos participantes e 60% dos estudos apresentaram a intenção de tratar.

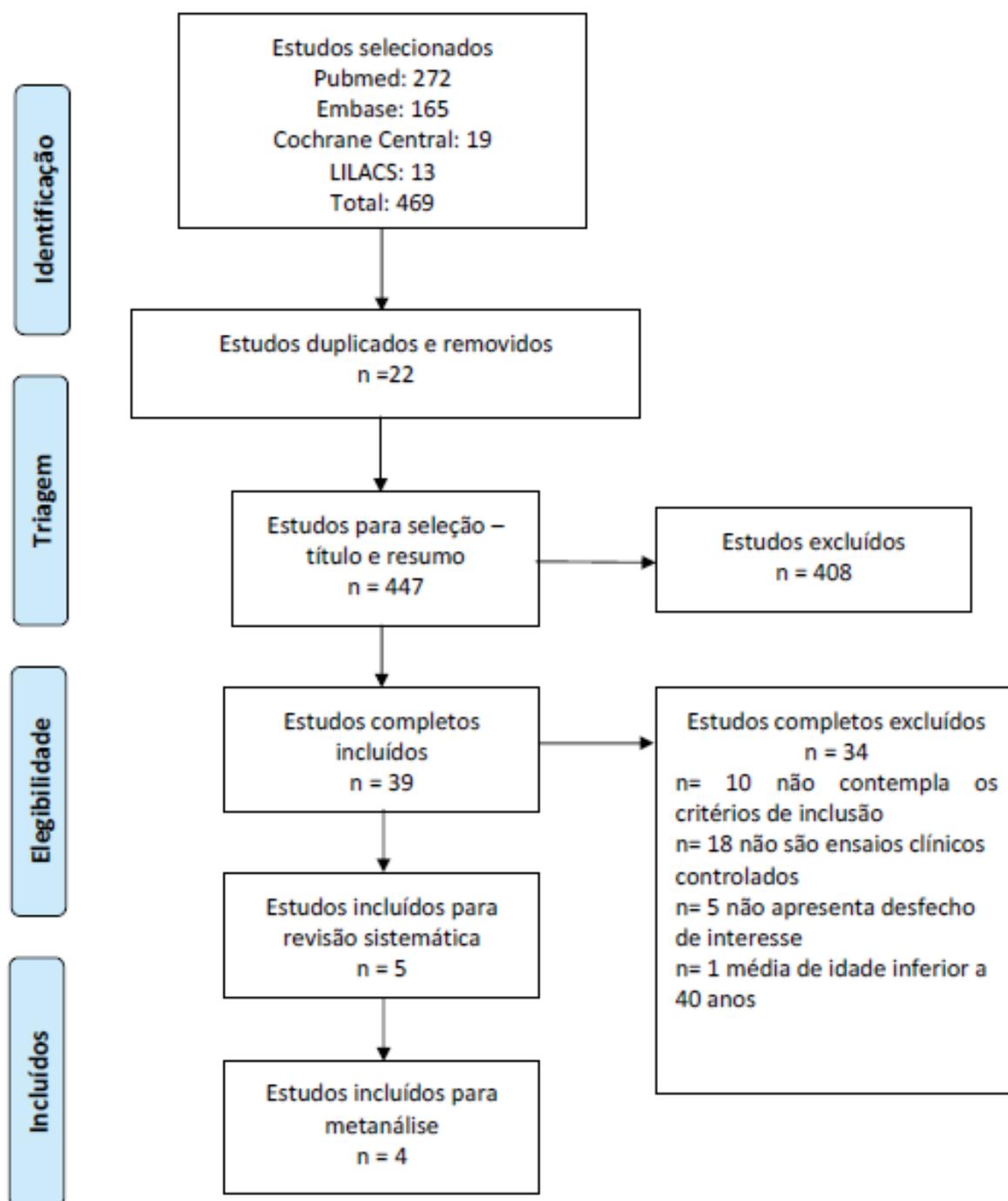


Figura 1 - Fluxograma dos estudos identificados

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos

Autores, ano	Idade média \pm DP (INT/CONT)	n	n Grupos (INT/CONT)	Prescrição/ Dosagem/Frequência	Duração	Variáveis/ Desfecho
Shifrenet al, 2000	47 (31-56)	75	25/25/25	INT 1 Dois adesivos, um placebo e outro com 150 mg Testosterona. INT 2 Dois adesivos ativos em um total de 300 mg Testosterona. CONT Dois adesivos placebos	3 meses	HDL LDL
Floteret al, 2004	54,0 \pm 2,9 (45-60) (crossover)	100	50/50	INT Valerato de Estradiol 2 mg + Andecanato de Testosterona 40 mg por dia. Lavagem CONT Valerato de Estradiol 2 mg + placebo.	6 meses	HDL LDL TG
Chieuveet al, 2004	48 \pm 8/50 \pm 7	79	40/39	CONT Valerato de Estradiol 2 mg + placebo. INT Estrogênio 1,25 mg + Metiltestosterona 2,5 mg CONT Estrogênio 1,25 mg	6 meses 2,5 meses	HDL TG
Warnocket al, 2005	48,1 \pm 7,6/49,6 \pm 6,6	87	44/43	INT Estrogênio 1,25 mg + Metiltestosterona 2,5 mg CONT Estrogênio 1,25 mg	2 meses	HDL LDL TG
Floteret al, 2005	54,0 \pm 2,9 (45-60) (crossover)	100	50/50	INT Valerato de Estradiol 2 mg + Andecanato de Testosterona 40 mg por dia. CONT Valerato de Estradiol 2 mg + placebo.	6 meses	Massa magra

INT – grupo intervenção, CONT – grupo controle, HDL – Lipoproteína de densidade alta, LDL – Lipoproteína de densidade baixa, TG – Triglicérides.

2.3.3 Efeitos da intervenção

HDL – Lipoproteína de alta densidade

Dos estudos incluídos quatro avaliaram o HDL (n=316)(SHIFREN et al., 2000; FLOTTER et al., 2004; CHIEUVE et al., 2004; WARNOCK et al., 2005), administração de testosterona e/ou derivados associado ao estrogênio comparado com o grupo placebo, sendo que um deles avaliou dois grupos de intervenção (SHIFREN et al., 2000) considerando para metanálise o treino um da Tabela 1 referente a este artigo. Nessa comparação, foi observada diminuição significativa do HDL (-12,62 mg/dl; IC 95%: -19.74, -5.50; I2: 79%)(Figura 2). A análise de sensibilidade e de subgrupo foi realizada para explicar a fonte de heterogeneidade, porém não foi encontrada.

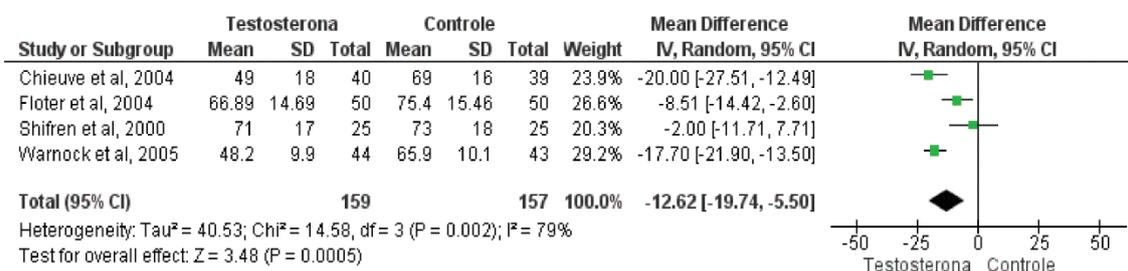


Figura 2 - Comparação do HDL do grupo intervenção com testosterona vs. controle.

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

O LDL foi analisado por três estudos (n=237) (SHIFREN et al., 2000; FLOTTER et al., 2004; WARNOCK et al., 2005) sendo que um deles avaliou dois grupos de intervenção (SHIFREN et al., 2000) considerando para metanálise o primeiro da Tabela

referente a este artigo. Nessa análise não se verificou alteração significativa após a intervenção com testosterona (-4,18mg/dl; IC 95%: -2,98, 11,34; I2: 0%). (Figura 3).

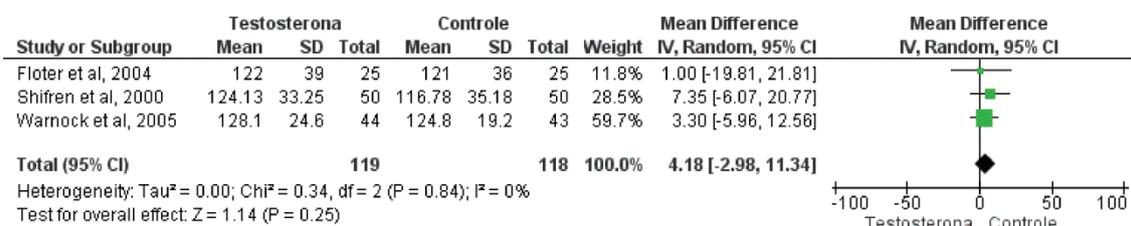


Figura 3 - Comparação do LDL do grupo intervenção com testosterona vs. controle.

Triglicerídeo

Três estudos analisaram os níveis de triglicerídeo sérico (n=266) (FLOTTER et al., 2004; WARNOCK et al., 2005, CHIEUVE et al., 2004). Nessa análise foi verificada diminuição significativa dos triglicerídeos (-30.47 mg/dl; IC 95%: -47.28,-13.66; I2: 72%). Ao retirar um estudo (FLOTTER et al., 2004) o qual, diferente dos outros, não apresentou alteração significativa, houve a diminuição da heterogeneidade e essa análise não alterou a significância da intervenção (-36.33 mg/dl; IC 95%: -45.86, -26.79; I2: 23%) (Figura 4).

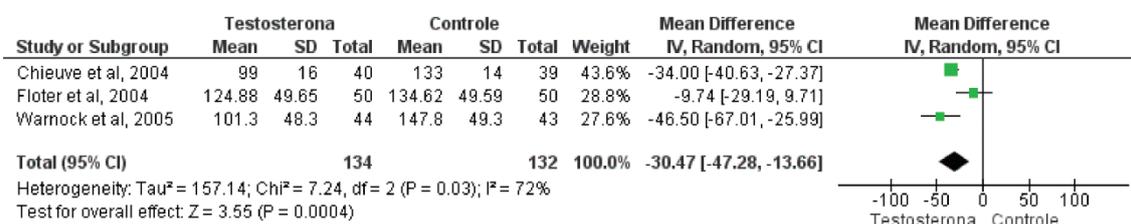


Figura 4 - Comparação do Triglicerídeo do grupo intervenção com testosterona vs. controle.

Massa Magra

Dos cinco estudos incluídos apenas um analisou (FLOTTER et al., 2005) a massa magra (kg) impossibilitando a metanálise. Neste estudo o uso de testosterona (n=100) não apresentou ganho significativo de massa magra.

2.4 *Discussão*

2.4.1 Resumo das evidências

Este estudo incluiu cinco ECRs, a frequência de intervenção foi de no mínimo dois e no máximo seis meses, contendo um total de 441 mulheres randomizadas, sendo que 234 fizeram parte do grupo de intervenção e 207 fizeram parte do grupo controle.

A menopausa natural aumenta o risco de doença arterial coronariana devido à queda na produção dos hormônios como estrogênio, este é um dos fatores para a utilização da reposição hormonal, tendo como principal função a prevenção (FLOTTER et al., 2004). Entretanto mulheres com ooforectomia bilateral além de ficarem mais expostas aos riscos de osteoporose, doenças arteriais coronariana, entre outras, também sofrem devido à falta de testosterona, acarretando a diminuição do desejo sexual e percepção de bem-estar (SHIFREN et al., 2000; WARNOCK et al., 2004; FLOTTER et al., 2005).

A combinação do estrogênio com a testosterona traz uma complexibilidade na forma de ser avaliada devido ao fato de existir vários tipos de vias de administração e doses diferenciadas do uso da testosterona.

Ao analisarmos a administração do uso da metiltestosterona observou-se uma diminuição expressiva dos níveis de HDL (CHIUIVE et al., 2004; WARNOCK et al., 2005) uma das explicações para esta diminuição é que a metiltestosterona tem como

primeira via de absorção o fígado, sendo ea metiltestosterona sintetizada pelo colesterol, acarretando diminuição do colesterol bom (HDL).

Outro estudo utilizou o undecanato de testosterona que é absorvida primeiramente pelo sistema linfático intestinal, evitando a primeira passagem pelo fígado. Entretanto a resposta foi a mesma que com a metiltestosterona, diminuição significativa do HDL, sendo que o HDL protege diretamente a parede arterial pelo transporte de colesterol pelo fígado (FLOTTER et al., 2004). Em contraponto observou-se que a testosterona administrada em “patches” via transdérmica não demonstrou diminuição nos níveis de HDL (SHIFREN et al., 2000), devido sua administração não ser absorvida pelo fígado, nem pelo sistema linfático intestinal.

O aumento de 10% de LDL é proporcional a um aumento de 20% de chance de desenvolvimento de doença cardíaca coronariana. Os níveis de LDL, quando administrado o undecanato de testosterona por via oral, obteve-se uma baixa de seus níveis, de forma menos expressiva que o HDL (FLOTTER et al., 2004). Quando utilizado a reposição por metiltestosterona notou-se um aumento insignificante no LDL (WARNOCK et al., 2005) e quando a via utilizada era por “patches” não houve alterações significativas (SHIFREN, 2000).

Os triglicérides sofreram uma diminuição significativa quando a reposição é feita por metiltestosterona, em ambos os estudos a dosagem utilizada foi a mesma 2,5 mg de metiltestosterona (CHIUVE et al., 2004; WARNOCK et al., 2005). Quando a reposição por undecanato de testosterona não houve alteração significativa nos níveis de triglicérides (FLOTTER et al., 2004). Nesta revisão a administração de testosterona foi benéfica na diminuição dos triglicérides.

A massa magra é a forma física mais visível do impacto que a falta da testosterona produz no organismo. Apenas um estudo analisou a massa magra, o qual

notou que a reposição desta através do undecanato de testosterona obteve um efeito positivo (FLOTTER et al., 2005), entretanto é notório o quanto este assunto necessita de mais estudos com qualidade para que possamos entender o comportamento muscular quando se tem a administração de reposição hormonal de testosterona.

2.4.2 Pontos fortes e limitações do estudo

A pesquisa apresentou alguns pontos fortes: pesquisa bibliográfica abrangente e sistemática. Foram utilizados critérios de elegibilidade explícitos e reprodutíveis. A metanálise foi realizada para expressar quantitativamente os resultados obtidos e avaliação da qualidade da evidência para três dos quatro desfechos analisados.

Observamos como pontos fortes dos ensaios clínicos encontrados: a adequada geração sequência aleatória, onde todos os estudos partiram desse pressuposto; todos os estudos analisados tiveram cegamento; todos descreveram a quantidade de perda das participantes.

Os pontos fracos dos ensaios clínicos encontrados: em relação à qualidade metodológica 40% deles tiveram alocação sigilosa; apenas 60% tiveram intenção de tratar. Poucos ECRs foram encontrados sobre este assunto de extrema importância para as mulheres, que avaliavam a massa magra e o perfil lipídico.

Foi encontrada limitação na análise do desfecho massa magra, o qual não foi possível a metanálise por apresentar um ECR, sendo assim sugerimos que sejam feitos mais estudos e com maior abrangência de dados para seu real efeito após a reposição da testosterona.

2.5 Conclusão

Os dados analisados nesta revisão mostraram que os níveis de HDL sofreram uma diminuição significativa, importante salientar que o estudo com reposição através de adesivo não mostrou esta diminuição. Já os níveis de LDL não apresentaram alterações significativas independentemente se a reposição era feita por via oral ou por “patches”. Observou-se redução dos níveis de triglicérides. Não foi possível realizar a metanálise referente à massa magra por apresentar somente um estudo, o qual não se verificou ganho significativo. Mais estudos devem ser feitos para termos uma maior fidedignidade nos resultados, utilizando como método o uso de adesivos e que avaliem como desfecho a massa magra.

Referências

BOCCHI, E. A. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 98, n. 1 (supl. 1), p. 1-33, 2012.

CHIUVE, S. E. et al. Effects of the combination of methyltestosterone and esterified estrogens compared with esterified estrogen alone on apolipoproteins CIII and other apolipoproteins in very low density, low density and high density lipoproteins in surgically postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism*, v. 85, n. 5, p. 2207-2213, 2004.

DOBS, A. S.; NGUYEN, T.; PACE, C. Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. *The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 87, n. 4, p. 1509-1516, 2002.

FLOTTER, A. et al. Serum Lipidio in oophorectomized women during estrogen and testosterone replacement therapy. *Maturitas*, v. 47, n. 2, p. 123-129, 2004.

FLOTTER, A. et al. Effects of combined estrogen/testosterone therapy on bone and body composition in oophorectomized women. *Gynecological Endocrinology*, v. 20, n. 3, p. 155-160, 2005.

GLENN, D.; BRAUNSTEIN, M. D. Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. *Fertility and Sterility*, v. 77, n. 4 (supl. 4), p. 94-99, 2002.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 5.0 ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2011.

MOHER, D. et al. Reprint-Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Physical Therapy*, v. 89, n. 9, p. 873-880, 2009.

PANZER, C.; GUAY, A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. *The Journal of Sexual Medicine*, v. 68, n. 1, p. 8-18, 2009.

ROBINSON, K. A.; DICKERSIN, K. Development of a highly sensitive search strategy or the retrieval of controlled trials using PubMed. *International Journal of Epidemiology*, v. 31, n. 1, p. 150-153, 2002.

SHIFREN, J. L. et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *The New England Journal of Medicine*, v. 343, n. 10, p. 682-688, 2000.

WARNOCK, J. K. et al. Combined esterified and methyltestosterone versus esterified estrogens alone in the treatment of loss of sexual interest in surgically menopausal women. *The Journal of the North American Menopause Society*, v. 12, n. 4, p. 374-384, 2005.

3 CONCLUSÃO

Ao realizar uma revisão sistemática com metanálise, percebe-se que é possível buscar evidências científicas quanto ao uso da testosterona, entretanto é notório o quanto as pesquisas ainda são restritas e com muita diversidade de forma de reposição.

Os desfechos que mais se evidenciaram foram: diminuição de HDL com o uso de reposição de testosterona por via oral. Aumento do LDL com reposição de testosterona por via oral, diminuição dos triglicerídeos quando feito à reposição por via oral.

Importante salientar que o desfecho da análise da massa magra não pode ser tratado com metanálise, pois havia somente um estudo.

Desta forma sugerem-se novas comparações com maior número de estudos nestas modalidades ampliando as possibilidades e evidências científicas nesta população.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, G.E. Ovarian and adrenal contribute to peripheral androgens during the menstrual cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 39, n. 2, p. 340-6, 1974.

BACHMANN, G. et al. Female androgen insufficiency the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *FertilSteril*, v. 77, n. 4, p. 660-665, 2002.

CAMERON, D; BRAUNSTEIN, G. Androgen replacement therapy in women. *Fertility and Sterility*, v. 82, n. 2, p. 273-289, 2004.

DAVIS, S.R. et al. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas*, v. 21, n. 3, p. 227-236, 1994.

DAVIS, S.R; NIJAND, E.A. Pharmacological therapy for female sexual dysfunction. Has progress been made? *Drugs*, v. 68, n. 3, p. 259-264, 2008

DAVISON, S. et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause and oophorectomy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 90, n. 3, p. 847-53, 2005.

DRILLICH, A; DAVIS, S.R. Androgen therapy in women: What we think we know. *Experimental Gerontology*, v. 42, n. 6, p. 457-462, 2007.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*.5.0 ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2011.

JAN, L. et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *The New England Journal of Medicine*, v. 343, n. 10, p. 682-688, 2000.

NACHTIGALL, L et al. Safety and tolerability of testosterone patch therapy for up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal o estrogen. *Gynecological Endocrinology*, v.27, n. 1, p. 39-48, 2011.

OLIVEIRA, M.A. P; PARENTE, R.C.M. Entendo ensaios clínicos randomizados. *Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery*, v. 3, n. 4, p. 176-180, 2010.

PANZER, C.; GUAY, A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. *The Journal of Sexual Medicine*, v. 68, n. 1, p. 8-18, 2009.]

PRU, J. The risk of androgen treatment in postmenopausal women remain controversial: a need for equitable comparisons. *The Journal of the North American Menopause Society*, v. 16, n. 3, p. 430-431, 2009.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, v. 11, n. 1, p. 83-89, 2007.

SHORR, E.; PAPANICOLAOU, G.N.; STIMMEL, B.F. Neutralization of ovarion follicular hormone in women by simultaneous administration of male sex hormones. *Proceedings of the Society Experimental Biology and Medicine*, v. 38, n. , p. 759-62, 1938.

SPENCER, J.B. et al. The age-associated decline of androgens in reproductive age and menopausal black and white women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 92, n. 12, p. 4730-3, 2007.

WYLIE, K. et al. Androgens, health and sexuality in women and men. *Maturitas*, v. 67, n. 3, p. 275-289, 2010.

ANEXOS

Anexo A. Comprovante de submissão

http://mc04.manuscriptcentral.com/rbfis-scielo

BJPT - Brazilian Journal of Physical Therapy

ScholarOne Manuscripts

Edit Account | Instructions & Forms | Log Out | [Get Help Now](#)

SciELO Brazilian Journal of Physical Therapy

SCHOLARONE™ Manuscripts

Main Menu → Author Dashboard → Submission Confirmation

You are logged in as Lilian Marin

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Brazilian Journal of Physical Therapy*.

Manuscript ID:	RBFIS-2013-0317
Title:	Efeito do exercício físico em idosos com insuficiência cardíaca: uma revisão sistemática
Authors:	Marin, Lilian Cegagno-Zanini, Scheila Scapini, Kátia Sbruzzi, Graciele Leguisamo, Camila Bertolin, Telma
Date Submitted:	22-Sep-2013

Print Return to Dashboard

01:38 22/09/2013

APÊNDICES

Apêndice A. Estratégia de Busca realizada no PubMed

Estratégia de busca utilizada no Pubmed

#1 "randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])

#2 "Testosterone"[Mesh]OR "Testosterone" OR "17-beta-Hydroxy-4-Androsten-3-one" OR "17 beta Hydroxy 4 Androsten 3 one" OR "Androtop" OR "Dr. Kade Brand of Testosterone" OR "Histerone" OR "Hauck Brand of Testosterone" OR "Sterotate" OR "Ulmer Brand of Testosterone" OR "Sustanon" OR "Androderm" OR "Watson Brand of Testosterone" OR "Faulding Brand of Testosterone" OR "Paladin Brand of Testosterone" OR "AstraZeneca Brand of Testosterone" OR "CEPA Brand of Testosterone" OR "Testoderm" OR "Ortho Brand of Testosterone" OR "Ferring Brand of Testosterone" OR "Testolin" OR "Pasadena Brand of Testosterone" OR "Testopel" OR "Bartor Brand of Testosterone" OR "Testosterone Sulfate" OR "AndroGel" OR "Solvay Brand of Testosterone" OR "Unimed Brand of Testosterone" OR "Schering Brand of Testosterone" OR "8-Isotestosterone" OR "8 Isotestosterone" OR "17-beta-Hydroxy-8 alpha-4-Androsten-3-one" OR "17 beta Hydroxy 8 alpha 4 Androsten 3 one" OR "Andropatch" OR "SmithKline Beecham Brand of Testosterone" OR "GlaxoSmithKline Brand of Testosterone" OR "Testim" OR "Auxilium Pharmaceuticals Inc. Brand of Testosterone"

#3 "Ovariectomy"[Mesh]OR "Ovariectomy" OR "Ovariectomies" OR "Oophorectomy" OR "Oophorectomies" OR "Castration, Female" OR "Castrations, Female" OR "Female Castration" OR "Female Castrations" OR "Bilateral Ovariectomy" OR "Bilateral Ovariectomies" OR "Ovariectomies, Bilateral" OR "Ovariectomy, Bilateral"

#4 #1 AND #2 AND #3

Apêndice B. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Artigo, ano	Geração da sequência aleatória	Alocação sigilosa	Cegamento	Cegamento avaliadores dos desfechos	Descrição de perdas e exclusões	Análise por Intenção de Tratar
Shifrenetal, 2000	Sim	Não descrito	Sim	Sim	Sim	Sim
Floteretal, 2004	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Chieuveetal, 2004	Sim	Não descrito	Sim	Sim	Sim	Não
Warnocketal, 2005	Sim	Não descrito	Sim	Sim	Sim	Não
Floteretal, 2005	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Apêndice C. Estudos completos excluídos

Estudo, ano	Motivo para exclusão
Arlt et al, 1999	Não contempla os critérios de inclusão
Azziz et al, 2013	Não apresenta desfecho de interesse
Barnhart et al, 1999	Não contempla critérios de inclusão
Callies et al, 2001	Não contempla os critérios de inclusão
Callies et al, 2006	Não é ensaio clínico controlado
Chu, Lobo, 2004	Não é ensaio clínico controlado
Christiansen, 2001	Não é ensaio clínico controlado
Chu; Lobo, 2004	Não é ensaio clínico controlado
Dahatarija; Bigelow; Nair, 2005	Não contempla critério de inclusão
Davey, 2012	Não é ensaio clínico controlado
Davis, 2005	Não é ensaio clínico controlado
Davis et al, 2006	Não apresenta desfecho de interesse
Dobset al, 2002	Não contempla os critérios de inclusão
Ganz, Greendale, 2007	Não é ensaio clínico controlado
Glenn, Braunstein, 2002	Não é ensaio clínico controlado
Gurnell et al, 2008	Não contempla os critérios de inclusão
Hempel et al, 1987	Não é ensaio clínico controlado
Hunt et al, 2000	Não contempla os critérios de inclusão
James et al, 1978	Não é ensaio clínico controlado
Johannsson et al, 2002	Não contempla critérios de inclusão
Leão et al, 2006	Não contempla critérios de inclusão
Miller et al, 1998	Média de idade inferior a 40 anos
Miller et al, 2006	Não informa o desfecho de interesse
Nachtigall et al, 2011	Não é ensaio clínico controlado
Lasco et al, 2001	Não contempla os critérios de inclusão
Lovaset al, 2003	Não apresenta desfecho de interesse
Orwoll, 1996	Não é ensaio clínico controlado
Panzer, Guay, 2009	Não é ensaio clínico controlado
Pru, 2009	Não é ensaio clínico controlado
Shapiro, 2006	Não é ensaio clínico controlado
Shifrin, 2009	Não é ensaio clínico controlado
Snyder, 2001	Não é ensaio clínico controlado
Watts et al, 1995	Média de idade inferior a 40 anos
Whyle et al, 2010	Não apresenta desfecho de interesse
Yialamas, Hayes, 2003	Não é ensaio clínico controlado

Apêndice D. Projeto de pesquisa

Faculdade de Educação Física e Fisioterapia
Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano

**EFEITOS DA REPOSIÇÃO DA TESTOSTERONA EM
MULHERES OOFORECTOMIZADAS BILATERALMENTE.
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ENSAIOS
CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Taís Romeu Ximendes Vaz da Silva

Passo Fundo, Outubro de 2013

1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1.1 TÍTULO

Efeitos da reposição de testosterona em mulheres ooforectomizadas bilateralmente: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados.

1.2 AUTOR

Taís Romeu Ximendes Vaz da Silva graduada em Educação Física pela Universidade Federal de Pelotas (2005); Especialização em Andamento de Fisiologia do Exercício para Populações Especiais, pela Master Acessória Educacional; Mestranda em Envelhecimento Humano da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo; e-mail: taisx.vaz@hotmail.com

1.3 ORIENTADOR

Professora Doutora Telma Elita Bertolin, Bióloga, Doutora em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica pela Universidade de São Paulo (1997); Professora do Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo; e-mail: telma@upf.br

1.4 COORIENTADOR

Professora Doutora Camila Pereira Leguisamo. Professora do Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo. Doutora em Ciências da Saúde: Cardiologia, pelo Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia, Brasil. camila@upf.br

1.5 COLABORADORES

Professora Doutora Maria Celeste Wender Osório. Professora e Membro da Comissão Coordenadora do Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas UFRGS. Diretora Científica Associação de Ginecologia e Obstetrícia do RS (SOGIRGS) 2014-2016. Presidente da Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) 2012-2016. Membro da North American Menopause Society (NAMS). Representante Brasileira junto à International Menopause Society (IMS). doutorado em Medicina: Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (1997). mceleste@ufrgs.br

Sheila Cristina Cecagno Zanini. Mestranda do Programa de Pós Graduação em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo. Pós graduada em Fisioterapia Ortopédica e Traumatológica pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), e em Terapia Manual pelo Centro de Ensino Superior de Maringá (CESUMAR). Fisioterapeuta pela UNIOESTE, Brasil.

1.6 DURAÇÃO

A pesquisa terá duração de 24 meses.

1.7 VIGÊNCIA

A pesquisa irá iniciar em de agosto 2013 até dezembro de 2013.

2. RESUMO

As mulheres ooforectomizadas bilateralmente são acometidas por uma queda da testosterona, isso ocorre devido ao fato deste hormônio ser produzido pelos ovários e pelas glândulas supra-renais: com a retirada do ovário, a síntese da testosterona se reduz diminuindo seus níveis no sangue. A perda de massa magra é um processo fisiológico do envelhecimento, que se inicia nas mulheres a partir dos 35 anos. Os níveis de testosterona podem ser responsáveis pela manutenção da massa magra, o seu declínio faz com que aumente a chance de desencadear o processo de sarcopenia. Diante disso, o objetivo geral do estudo é avaliar a reposição de testosterona no desempenho da massa magra, dos níveis de HDL, LDL e triglicerídeos em mulheres que realizaram ooforectomia bilateral.

A busca incluiu pesquisa em bases de dados eletrônicas: MEDLINE (acesso a pubmed), Cochrane CENTRAL, EMBASE, LILACS E physiotherapy Evidence Database (PEDro), que foram realizadas em setembro 2013, de ensaios clínicos randomizados com uso de testosterona em mulheres ooforectomizadas bilateralmente comparado com o grupo controle. Dois revisores extrairão os dados de forma independente. Serão analisados os seguintes desfechos: como desfecho primário a massa magra e como desfecho secundário o perfil lipídico. Para análise serão utilizados modelos de efeitos randômicos.

Neste contexto esperamos verificar se a reposição da testosterona irá auxiliar na manutenção da massa magra e na prevenção da sarcopenia e se esta irá exercer influência sobre os níveis de HDL, LDL e triglicerídeos das mulheres.

Palavras-chaves: Ovarectomia; Testosterona; Revisão; Metanálise.

3 FINALIDADE

O estudo tem por finalidade contribuir com informações para comunidade científica, sobre os efeitos da testosterona na manutenção da massa magra em mulheres ooforectomizadas bilateralmente.

4 PROBLEMÁTICA E QUESTÃO DE PESQUISA

Na atualidade os hormônios androgênicos estão despertando maior interesse no público feminino, devido ao fato de possibilitar as mulheres a adquirirem melhor qualidade de vida pós-menopausa (WYLIE, et. al., 2010)

Muitas pesquisas ressaltam a importância de se repor testosterona para as questões sexuais, buscando melhorar a liberação de libido, tornando a mulher sexualmente mais ativa e atuando nos níveis saudáveis de perfil lipídico e atenuação dos aspectos relacionados a irritabilidade (GLASER, et. al., 2013).

O hormônio testosterona é responsável pela manutenção e/ou aumento da massa magra no ser humano. A síntese deste hormônio é estimulada pela ação do hormônio luteinizante, que por sua vez é produzido pela hipófise, num processo fisiológico natural do corpo humano. A reposição sintética deste hormônio tem crescido de forma expressiva, entretanto, poucas são as evidências científicas que comprovam a segurança e o efeito deste na manutenção da musculatura esquelética (MAGGIO, et. al., 2013).

Diante deste fato, os estudos apresentam fragilidade em relação do tempo de reposição, quanto tempo seria necessário para que o hormônio fizesse efeito no organismo. Os estudos não fazem o parâmetro em mulheres que não repõem nenhum tipo de hormônio, com mulheres que repõem, todas fazem uso ao menos de estrogênio, o que torna mais complicado analisar os efeitos da testosterona.

Por outro lado às pesquisas com adesivos de testosterona venha mostrando uma melhora bem expressiva, tanto no bem estar, como na sensação de melhora no tônus muscular e na disposição física (GLASER, et. al., 2013). Com isso surge à problemática:

Diante dessas investigações, podemos formular a seguinte pergunta: A reposição de testosterona em mulheres ooforectomizadas bilateralmente influencia na manutenção da massa magra e do perfil lipídico?

5 JUSTIFICATIVA

O censo de 2012 demonstra que a expectativa de vida da mulher brasileira é em média 77 anos. As ciências biológicas buscam metodologias para garantir a qualidade de vida para esta faixa etária. Sob a ótica cinesiológica, um dos fatores que impacta negativamente na vida do idoso é a senescência da estrutura muscular, visto que esta atua como protetora dos ligamentos e ossos. O músculo que é um dos grandes consumidores de energia a partir dos 45 anos de idade perde a capacidade de consumir e produzir energia da mesma forma que consumia antes (Gi D TANO, et. al, 2005). A fragilidade corporal traz uma série de complicações relacionadas a fraturas ósseas, repercutindo em uma questão de saúde pública.

Todo este processo está diretamente ligado à diminuição da síntese de testosterona, o que desencadeia a sarcopenia, popularmente conhecida como perda da massa muscular (POLLANEN, et al, 2011). Outros autores acreditam que o declínio da produção de estrogênio e androgênios (testosterona) parece ter uma relação na patogênese da sarcopenia, principalmente em mulheres que já passaram a menopausa. (ORSATTI, et al, 2006; HORSTMAN, et al, 2012). Na mulher este ciclo começa a se estabelecer após os 35 anos, e segue em declínio linear com o passar da idade.

A reposição hormonal de estrogênio é comum ao público feminino, por outro lado, a reposição de testosterona é algo pouco estudado e que vem ganhando espaço no ramo da endocrinologia e ginecologia (MAGGIO, et al, 2013). Esta reposição pode ser

uma nova perspectiva caso seu uso, com segurança, possa propiciar a manutenção da massa magra e o desejo sexual em mulheres (GLASER, et al, 2013).

Neste contexto, queremos avaliar se a reposição da testosterona exerce influencia na manutenção da massa magra e do perfil lipídico de mulheres ooforectomizadas bilateralmente.

6 OBJETIVO DA PESQUISA

6.1 Objetivo geral

Avaliar a reposição de testosterona no desempenho da massa magra e no perfil lipídico de mulheres ooforectomizadas bilateralmente.

6.2 Objetivos específicos

- Estimar os efeitos da reposição de testosterona comparada com grupo controle (não intervenção com outro tipo de hormônio ou intervenção com hormônio estrogênio) nos aspectos físicos (massa magra); nos aspectos fisiológicos (perfil lipídico) em mulheres ooforectomizadas bilateralmente.
- Estimar os efeitos da reposição de diferentes dosagens de testosterona de testosterona com grupo controle sobre o aspecto da sarcopenia em mulheres ooforectomizadas bilateralmente;
- Estimar os efeitos da reposição de diferentes dosagens de testosterona com grupo controle sobre o aspecto fisiológico (níveis de HDL, LDL e Triglicerídeos);

7 HIPOTESE

Atenuar a sarcopenia de mulheres ooforectomia bilateral via reposição do hormônio testosterona.

8 REVISÃO DA LITERATURA

Os assuntos abordados na revisão da literatura contribuem para o entendimento do envelhecimento da mulher sob a ótica da sarcopenia e os efeitos da testosterona na saúde feminina e dos efeitos dos hormônios androgênicos sobre os níveis de HDL, LDL e Triglicerídeos..

8.1 Envelhecimento da mulher

Na atualidade, as mulheres têm uma expectativa de vida maior, entretanto estas buscam não só viver um tempo maior, mas também com maior qualidade. O envelhecimento acarreta em uma série de mudanças físicas e emocionais. O corpo que antes tinha vitalidade, elasticidade, força, vai lentamente perdendo estas características. Estes eventos podem ter influência na questão emocional, pois envelhecer significa entre tantas outras coisas, tornar-se dependente devido ao fato de o corpo não ter mais as respostas fisiológicas necessárias para se ter autonomia. A perda de massa magra com o passar dos anos é inevitável, contudo busca-se entender e amenizar este processo (CRUZ-JENTOFT, et. al., 2010).

8.1.1 Sarcopenia

“O termo “Sarcopenia vem de Sarco, que significa “carne” e penia” a pobreza”. A origem de sua palavra vem do grego onde Sarcos signica Sarcófago, lugar onde as pessoas ficavam após a morte, e conseqüentemente através de um processo fisiológico se decompunham. A redução da massa magra é um processo natural do ser humano e que acompanha o envelhecimento (DORTHEY, 2003; PORIAS, et al, 2011). No entanto, Silva (2006), nos relata que a Sarcopenia é apenas uma variável para a definição da Síndrome da Fragilidade, a qual prevalece elevado em idosos, expondo-os a um maior risco de quedas, a também uma propensão a fratura, tornando-os incapaz e dependente de outras pessoas e por fim podendo chegar a uma hospitalização seguida de morte.

Por outro lado, a definição da síndrome da fragilidade ainda possui controvérsias, devido a muitos especialistas terem opinião que a sarcopenia possui um caráter reversível, pois esta diretamente relacionada ao desempenho musculoesquelético e ao potencial que este possui de restauração da capacidade funcional (FISHER, 2004). Quando falamos de desempenho musculoesquelético logo falamos também de força muscular, devido ao fato de a sarcopenia significar redução no volume do músculo, e também na capacidade que este tem de sustentação da musculatura (MESSIER, et. al., 2011). Entretanto esta relação é uma relação casual nos dando o entendimento de que o declínio da massa muscular é o responsável por desencadear a mudança na força muscular. Porém esta associação tornou-se questionável quando se obteve o dado de que as alterações associadas a idade na massa muscular tem apenas 5% de variancia na força muscular (TAAFFE, et. al., 2009). Desta forma não temos como afirmar que a sarcopenia esta associada com massa muscular e/ou força muscular (FRISOLI, et. al., 2011). A sarcopenia é compreendida por muitos autores como Síndrome da Fragilidade, a fragilidade não desencadeia nenhum processo, esta só ocorre em combinação com doenças crônicas e agudas. Os sintomas específicos para compreensão desta são: Perda de peso, fraqueza, fadiga, baixa velocidade de deslocamento e baixa atividade física. Os sarcopenicos ficam mais propensos a sofrerem maiores quedas e consequentemente a fraturas, entretanto os sintomas terão ação conjunta ou combinada, agindo desta forma nas reservas fisiológicas dos acometidos por esta síndrome, sendo que através dos sintomas é que se consegue caracterizar a população de idosos frágeis (ROLLAND et. al., 2011; ROCKWOOD, et. al., 1999; LIPSITZ, et. al., 1992; ENSURED, et. al., 2007).

No músculo os mecanismos propostos para explicar a alteração da massa muscular total são: o sedentarismo, alterações das funções endócrinas, uma perda das funções neuromusculares, o déficit entre a síntese de proteína contra a degradação, nutrição, apoptose (morte celular) e doenças ou traumas (THOMAS, 2007).

A sarcopenia pode ser vista como um biomarcador do envelhecimento, sendo um mecanismo plausível para tal. Quando olhamos desta forma podemos dizer que este

biomarcador nos mostra a idade biológica verdadeira do ser humano. Assim, uma pessoa com sarcopenia avançada, tem outros tecidos em seu corpo mais envelhecidos e com declínios similares em função e declínio também das reservas biológicas.

A Figura 1 mostra a diferença entre a musculatura de um jovem ativo e de um idoso sedentário, nos permitindo enxergar claramente como é a imagem de um músculo sarcopênico. Esta também nos salienta a questão de atividade física e do sedentarismo, o idoso sedentário além de obter perda muscular de forma mais expressiva, tem como aliado o aumento da gordura, tornando-se cada vez mais vulnerável.

Os indivíduos com sarcopenia serão conseqüentemente mais vulneráveis á doenças, que poderão afetar o sistema imunológico, respiratório, cardiovascular e outros sistemas. (WALTER, et. al., 2001).

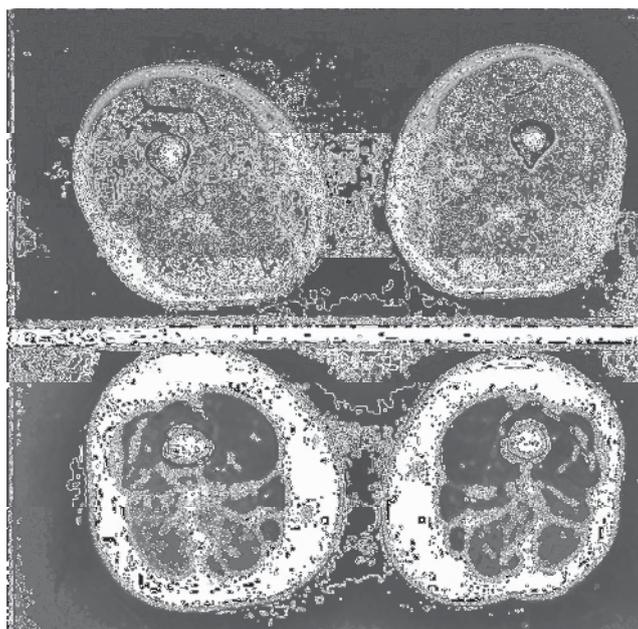


Figura 1 – Ressonância magnética da coxa de um adulto de 21 anos, fisicamente ativo (acima) e de um idoso de 63 anos, sedentário (abaixo). A massa muscular (cinza) está diminuída no idoso; a gordura (branco) subcutânea e intramuscular está aumentada. Adaptada de Roubenoff (2000).

8.2 Os efeitos da testosterona na saúde feminina

A testosterona é a via final dos andrôgenos, por ser gerada da conversão da androstenediona (A) no sangue.

Os androgênios são hormônios esteróides formados por 19 moléculas de carbono, sendo originada da molécula de colesterol.

A testosterona e seu principal metabólico ativo, a diidrotestosterona (DHT), representam os androgênios de maior potência. O efeito deste é expresso pelas frações livres de sua molécula, sua inativação ocorre preferencialmente no fígado sendo excretado por via fecal ou renal (FONSECA, et. al., 2010).

Nos homens esta é produzida no testículo, já nas mulheres a produção se dá em dois lugares: nos ovários e nas glândulas supra-renais.

A síntese é estimulada pela ação do hormônio luteinizante (LH), sendo este produzido pela hipófise.

O papel da testosterona em vários sistemas é suportado pela presença de receptores de androgênios em uma ampla variedade de tecidos, são eles: músculo esquelético, pele, trato gastrointestinal, coração, cérebro, ossos, placenta e até mesmo glândulas lacrimais, embora a ação específica que a testosterona exerce sobre estes, ainda seja desconhecida (DAVISON & BELL, 2006).

Ao olharmos pelo aspecto fisiológico, podemos dizer que o envelhecimento acarreta na queda na produção de androgênios, tanto dos ovários como das adrenais, especialmente da dehidroepiandrosterona (DHEA) (LABRIER, et. al., 1997).

Estudos epidemiológicos fazem a relação entre declínio dos níveis de testosterona com o processo de envelhecimento, a perda da massa muscular, a perda da força muscular e a diminuição funcional (ROLLAND, et. al., 2011).

A produção diária do hormônio testosterona é 20 a 30 vezes maior no sexo masculino em comparação com a produção das mulheres, mas independentemente da quantidade que esta disponível no organismo, a testosterona na mulher tem efeitos importantes na parte física e mental.

Desde a década de 1930, houve grande interesse em explorar as aplicações de anabolizantes androgênicos para aumentar o tamanho do músculo e a força que este poderia gerar. Nos últimos anos este interesse voltou a ressurgir, principalmente para reverter distúrbios associados a sarcopenia como as causadas por HIV, doenças do envelhecimento, câncer e outras doenças crônicas (DLUHY, 1990; GRINSPOON & BILEZIKIAN, 1992; CASABURI, et. al., 1996; HORSTMAN, et. al.; 2012).

O papel da terapia androgênica em mulheres é um complexo que vai evoluindo através da história, bem como a evolução da expectativa de vida que reflete em um envelhecimento da população, com isso a um foco maior na qualidade de vida e bem estar assim com um enfoque maior científico sobre a função sexual (DRILLICH, et. al., 2007).

Desde então é inegável a redução progressiva da testosterona durante o envelhecimento e seus efeitos no âmbito da osteoporose, na diminuição da massa muscular, no aumento do acúmulo de gordura corporal, nas alterações emocionais e sexuais, todos estes sintomas podem ser amenizados ou até mesmo revertidos através da terapia hormonal substitutiva (MINER, et. al., 2008).

Entre as idades de 20 a 80 anos os níveis séricos de Testosterona nas mulheres diminui gradualmente em média 44% , desta forma o declínio dos níveis de testosterona no público feminino não está relacionada menopause e sim à idade biológica (CAMERON; BRAUNSTEIN, 2004).

A deficiência androgênica na mulher passou a ter maior importância a partir de 2002, quando a Universidade de Princeton através de uma reunião entrou em um consenso em chamar a deficiência androgênica de Síndrome Androgênica que tem como sintomas: redução do desejo sexual, diminuição da sensação de bem-estar ou mudança de humor, cansaço (fadiga) persistente e inexplicável, perda de massa óssea, redução de força muscular, rarefação dos pelos e alterações da função cognitiva e da memória (KRAPFE, et. al., 2009).

Esta deficiência tem sido documentada em 4 tipos de patologia: hipopituitarismo, adrenalectomia, insuficiência adrenal, ooforectomia e falência ovariana prematura (CAMERON; BRAUNSTEIN, 2004).

Para que haja tratamento da deficiência androgênica é necessário um exame completo, com anamnese, exame físico e laboratorial.

Os níveis séricos de Androgênicos diminuem ao longo da vida tanto no sexo masculino, como no sexo feminino. Entretanto a mulher sofre uma queda mais acentuada entre os 18 e os 34 anos (DAVISON, 2005). Os níveis de testosterona total aos 40 anos são aproximadamente a metade do que eram os 20 anos (ZUMOFF, 1995). Sendo que a testosterona livre declina acentuadamente com a idade.

Apesar de todas as evidências sobre a importância da reposição da testosterona, no Brasil apenas dois grupos de mulheres possuem a liberação da ANVISA para tal tratamento, o primeiro grupo são das mulheres pan-histectomizadas. Isto ocorre pois a

histerectomia+ooforectomia (retirada de útero e dos ovários) promove queda abrupta e permanente das concentrações dos principais androgênios (JUNIOR, et. al., 2009).

O segundo grupo são das mulheres submetidas à ooforectomia bilateral (quando ambos os ovários e ambas as trompas são removidos), pois estas apresentam menores concentrações séricas dos principais androgênicos, quando comparadas a mulheres com ovários preservados (JUNIOR, et. al., 2009).

Como o Ovário é um dos responsáveis pela produção da testosterona, a ausência deste faz com que seja necessário se repor por vias externas.

Um dos medicamentos usados para o tratamento da reposição hormonal nestes grupos é a metiltestosterona, houve evidência para o efeito benéfico da redução triglicérido (SOMBOONPORN, 2006), esta substância é utilizada também devido ao fato de provocar menos efeitos gastrointestinais e de obter melhor tolerância entre os medicamentos deste grupo.

As pesquisas que apontam que o tratamento de testosterona para mulheres histerectomizadas e ooforectomizadas, durante o período de 24 semanas, mostrou melhora nos domínios de violência sexual e uma redução no desconforto com a ingestão da testosterona (BUSTER & KINGSBERG, 2005; BRAUNSTEIN, 2005).

8.2.1 Os Riscos da Reposição Androgênica x Estrogênio

O estrogênio é o hormônio mais utilizado para terapia de reposição hormonal, devido ao fato deste diminuir os sintomas vasomotores que uma das conseqüências e acarretar em distúrbios do sono, afetando desta forma o humor, a energia e qualidade de vida. Este também atua na melhora da produção do muco vaginal, prevenindo as relações sexuais por causa da dor, melhorando a receptividade sexual, entretanto este não ajuda na melhora da libido (SARREL; DOBAY; WIITA, 1998).

A reposição androgênica juntamente com a reposição de estrogênio possui muitos questionamentos quanto a sua segurança relacionada à: toxicidade hepática, perfil lipídico, a sua ação no endométrio, ao câncer de mama, o hirsutismo e ao aparecimento de acne.

Alguns estudos sugerem que a terapia transdérmica mantém melhor o balanço nas concentrações fisiológicas da testosterona e possui um melhor perfil de segurança hepático e lipídico (SLATER, et.al., 2001).

Outras pesquisas retratam que a metiltestosterona utilizada por via oral é a mais bem estudada desde o início da reposição androgênica feminina. Em 1964 recebeu aprovação do Food and Drug Administration (FDA) para tratamentos de sintomas vasomotores resistentes à estrogênio terapia convencional nas doses de 1,25 mg e de 2,5 mg associados respectivamente a 0,625 e 1,25 mg estrogênio conjugado (EC) (LOBO, 2001).

Relacionado aos riscos da metiltestosterona pesquisas mostram que doses menores ou iguais a 5 mg/dia são seguras quando relacionadas à toxicidade hepática e aos efeitos virilizantes, e caso haja aparecimento destes efeitos são reversíveis após a interrupção do tratamento, da mesma forma acontece com o hirsutismo e a acne (LEÃO; DUARTE; FARIA, 2005 ; CAMERON; BRAUNSTEIN, 2004).

A associação de baixa dose de metiltestosterona 2,5 mg dia associada a 0,625 mg de estrogênio conjugados equinos mostrou-se segura em curto prazo relacionado aos parâmetros de riscos cardiovasculares e toxicidade hepática, sem efeitos colaterais graves, também houve percepção de uma diminuição do espessamento endometrial no grupo que utilizou a metiltestosterona juntamente com o estrogênio nas doses referidas acima (GITLIN; KORNER; YANG, 1999).

A segurança do uso do estrogênio e da metiltestosterona foi avaliada em um amplo estudo com 568 usuárias entre 1989 e 1996, os relatos de doença cardiovascular, fenômenos tromboembólicos e disfunções hepáticas se mostraram raros e não relacionáveis ao tratamento (PHILLIPS; BAUNESS, 1997).

. Entretanto temos ainda poucas evidências sobre o impacto da Testosterona, da reposição desta, na saúde da mulher. Há algumas preocupações de mulheres que expressão aromatase (mediador da aromatização de andrógenos em estrógenos) de maneira anormal, pois poderia ocorrer uma maior conversão dos androgênios em estrogênios, explicando desta maneira o maior risco Oncogênico. A literatura ainda é controversa a este assunto, pois enquanto existem estudos epidemiológicos que demonstram o risco aumentado. Há outras que não evidenciam tal associação (BULUN, et.al., 2005).

Em um estudo multicêntrico com mulheres pós-menopausa com idades variando dos 50 aos 79 anos de idade, por um período de 4, 6 anos fazendo combinação do estradiol com a metiltestosterona nas doses de 0,625 mg e 1,25 mg, não houve impacto significativo no risco de câncer de mama, além deste fato as mulheres que fizeram uso desta combinação por tempo superior apresentaram menores índices de câncer de mama (NESS, et.al., 2006).

Mesmo as evidências ainda serem poucas, é recomendável que as mulheres que usem androgênios devam ser monitoradas para o câncer de endométrio e mama, tendo a mesma atenção que se tem na terapia hormonal convencional.

8.3 Os efeitos dos androgênios sobre o Perfil Lipídico

Ha estudos que alertam sobre o possível risco cardiovascular da testosterona ministrada por via oral (BRAUNSTEIN, 2007), devido ao fato de haver incremento da Fração de LDL e diminuição da HDL e maior distribuição da gordura abdominal, que acarreta em aumento de citocinas inflamatórias e redução de adiponectina (hormônio protéico que modula vários processos metabólicos, incluindo regulação da glicemia e o catabolismo de ácidos graxos) (FONSECA, et.al., 2010).

A testosterona primeiramente é absorvida pelo trato gastrointestinal e após passa pelo fígado, desta forma, as preparações de androgênios feitas para serem consumidos por via oral, exibem um maior grau de diminuição de SHBG (Globulina ligadora de hormônios sexuais) e por estar diretamente ligada aos hormônios androgênios acarreta em um aumento dos níveis deste. Entretanto o que nos chama a atenção é a redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) conhecida pela linguagem popular por colesterol bom (DEBORAH, et.al., 2004).

Em um estudo feito com reposição de dosagem de estrogênio e metiltestosterona, notou-se uma redução significativa de HDL-colesterol, Entretanto ocorreu uma redução do colesterol total e do LDL (FILHO, et.al., 2005).

Um estudo com mulheres submetidas á histerectomia com idade entre 42 e 62 anos, por um período de 12 semanas a qual ingeriram 1 mg de estradiol percutâneo associado á metiltestosterona na dose de 1,25 mg por via oral, demonstrou que os níveis de colesterol total, LDL-C e triglicérides não mudaram em ambos os grupos, tendo ainda diminuição significativa do SHBG, e obtiveram aumento de androgênio de testosterona livre o grupo tratado com metiltestosterona (LEÃO, et.al., 2006).

Ainda não temos muitos estudos que indiquem como é a reação metabólica das mulheres que repõem testosterona, entretanto há indícios de que a metiltestosterona seja

a substância menos agressiva ao corpo, não havendo aumento significativo de riscos cardiovasculares.

À medida que a população envelhece, torna-se cada vez mais evidente a necessidade do estudo dos fatores associados à sarcopenia, visto que melhores e mais eficazes estratégias e intervenções de prevenção e tratamento poderão ser desenvolvidas para minimizar a incapacidade e otimizar a independência de idosos (SILVA, et.al., 2006 ; GOMES, 2011).

9 METODOLOGIA

9.1 DELINEAMENTO GERAL DO ESTUDO

Revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados controlado.

9.2 AMOSTRA

9.2.1 Tipos de estudo:

Serão incluídos ensaios clínicos randomizados controlados utilizando reposição de testosterona em mulheres ooforectomizadas bilateralmente e que não pratiquem exercício físico.

9.2.2 Tipos de participantes:

Serão incluídos na revisão os ensaios clínicos com participantes que se enquadrem nos seguintes critérios: (1) ooforectomia bilateral; (2) idade entre 40 e 60 anos de idade.

9.2.3 Tipos de intervenções:

Serão incluídos ensaios clínicos randomizados que comparem reposição de testosterona, metilestosterona ou propionato de testosterona com grupo controle (com intervenção usando estrogênio ou sem uso de nenhum outro hormônio) em mulheres ooforectomizadas bilateramente.

9.2.4 Tipos de desfechos avaliados:

Os desfechos avaliados serão: (1) análise do percentual de massa magra através e testes de bioimpedância (2) análise do perfil lipídico através de exames de sangue;

9.2.5 Critérios de exclusão:

Estudos com inclusão de outras participantes que não tenham realizado cirurgia para retirada dos ovários.

9.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As buscas serão realizadas nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via PubMed) (APÊNDICE I), EMBASE (APÊNDICE II), COCHRANE LIBRARY e LILACS (via Bireme). Serão utilizados os termos: "Testosterone" e "Ovariectomy" bem como seus sinônimos. Ainda, será utilizada uma sequência de palavras, de acordo com cada base, que produz uma alta sensibilidade na busca por ensaios clínicos controlados. Não haverá restrição em relação ao idioma, data ou status da publicação.

9.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A avaliação para elegibilidade dos estudos será realizada por dois revisores de maneira independente, sendo que as discordâncias entre os revisores serão discutidas e resolvidas por consenso. Não havendo consenso um terceiro revisor será consultado.

Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados nas bases de dados eletrônicas serão avaliados pelos pesquisadores para busca dos potenciais estudos elegíveis para inclusão na revisão sistemática. Os estudos em que os resumos não fornecerem informações suficientes sobre os critérios de inclusão e exclusão para essa revisão serão avaliados na íntegra.

Nessa primeira etapa será utilizado formulário (APÊNDICE V) para verificar se o estudo preenche os critérios de inclusão, de acordo com o tipo de estudo, tipo de participantes e tipo de intervenções.

9.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS:

A qualidade metodológica será avaliada pelos mesmos revisores e levará em consideração as seguintes características dos estudos incluídos: geração da seqüência de randomização, sigilo de alocação, cegamento dos avaliadores dos desfechos, análise por intenção de tratar e descrição das perdas e exclusões (APÊNDICE VI).

9.6 COLETA DE DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A coleta dos dados será realizada pelos mesmos revisores utilizando formulário padrão (APÊNDICE VII). Serão coletados dados referentes ao método, participantes, intervenções e desfechos.

9.7 ANÁLISE DOS DADOS

A metanálise será realizada usando modelo de efeitos randômicos. Serão realizadas as seguintes comparações: uso da testosterona vs. controle. Considerar-se-á estatisticamente significativo um valor alfa = 0,05. A heterogeneidade estatística do efeito do tratamento entre os estudos será avaliada através do teste Q de Cochran e através do teste de inconsistência (I^2), em que valores acima de 25% e 50% serão considerados como indicativo de moderada e alta heterogeneidade, respectivamente. Todas as análises serão conduzidas usando o software *Review Manager 5.1 (Cochrane Collaboration)*.

A heterogeneidade estatística será analisada através de análises de sensibilidade e análise de subgrupo. Serão conduzidas considerando as características metodológicas dos estudos incluídos (cegamento, análise por intenção de tratar, sigilo da lista de alocação). Cálculos separados serão feitos considerando cada característica. Ainda, pretende-se realizar análises por subgrupos em relação à duração total do tempo de intervenção.

10 CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

	06/2013 a	08/2013/ a	09/2013 a 12/	01/2014	04/2014	
1						Atividade 1 – Revisão bibliográfica
2						Atividade 2 – Elaboração do projeto e qualificação
3						Atividade 3 – Coleta dos dados
4						Atividade 4 - Análise de dados
5						Atividade 5 – Redação da dissertação
6						Atividade 6 - Defesa da dissertação

11 REFERÊNCIAS

- BASARIA, S. et al. Adverse events associated with testosterone administration. *The New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 2, p. 109–122, 2010
- BAUER, D.C. et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women. *Annals of Internal Medicine*, v. 118, n.9, p. 657-665, 1993.
- BAUER, J.M.; SIEBER, C.C: Sarcopenia and frailty: A clinician's controversial point of view. *Experimental Gerontology*, v. 43, n.7, p.674–678, 2008.
- BLAUM, C.S. et al. The Association between obesity and the frailty syndrome in older women: the Women's Health and Aging Studies. *Journal of American Geriatric Society*, v.53, n.6, p.927-934, 2005.
- BORST, S.E. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age and Ageing*, v. 33, n.6, p.548-555, 2004.
- BRAUNSTEIN, G.D. Safety of testosterone treatment in postmenopausal women. *Fertility and Sterility*, v.88, n.1, p.1-17, 2007.
- BULUN, S.E. et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacological Reviews*, v.57, n.3, p.359-383, 2005.
- CAMERON, R.N.; BRAUNSTEIN, M.D. Androgen replacement therapy in women. *Fertility and Sterility*, v.82, n.2, 2004.
- CAMPBELL, A.J.; BUCHNER, D.M. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Ageing*, v.26, n.3, p.315-318, 1997.

-
- CASABURI, R.; GOREN, S.; BHASIN, S. Substantial prevalence of low anabolic hormone levels in COPD patients undergoing rehabilitation. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, v.153, n.A, p.128, 1996.
- CORMACK, E.F. A saúde oral do idoso. Medcenter.com - Odontologia, abr. 2002. Disponível em: <<http://www.odontologia.com.br>>. Acesso em: 04 ago. 2002.
- CRUZ-JENTOFT, A.J. et. al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, v.39, n.4, p.412-123, 2010.
- DAVIS, S.R. The therapeutic use of androgens in women. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v.69, n.1-6, p.177-84 1999.
- DAVIS, S.R, et. al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *The New England Journal of Medicine*, v.359, n.19, p.2005-2017, 2008.
- DEBORAH, R. et. al. Androgen replacement therapy in women. *Fertility and Sterility*, v.82, n.2, p.273-289, 2004.
- DE PAULA P.J.F, HAIDAR M.A, NUNES M.G, et.al. Effects of methyltestosterone on lipid profile in postmenopausal patients climacteric. *Suppl*, v.5, p.1-167, 2002.
- DI TANO, G. et. al. Sarcopenia: characteristics, genesis, remedies. *Sport Sciencs for Health*, v.1, n.2, p.69-74, 2005.
- DLUHY, R.G. The growing spectrum of HIV-related endocrine abnormalities. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 79, n. 3, p.563-56, 1990.

DPHERTY, T.J. Aging and sarcopenia. *Journal Applied Physiology*, v.95, n.4, p.1717-1727, 2003.

DRILLICHA, S.R. D. Androgen therapy in women: What we think we know. *Experimental Gerontology*, v.42, n.6, p.457–462, 2007.

ENSRUD, K.E. et.al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*, v.62, n.7, p. 744-751, 2007.

ESPER, R. C. et.al. Fragilidade y Sarcopenia. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, v.54, n.5, p.12-21, 2011.

EVNAS, W.J. What is sarcopenia? The Journals of Gerontology, Series A, *Biological Sciences and Medical Sciences*, v.50, n. special edition, p.5–8, 1995.

EVANS, W. Functional and metabolic consequences of sarcopenia, *The Journal of nutrition*, v. 127, n. 5, p.998S-1003S, 1997.

FAULKNER, K.A. et. al. Higher 1, 25-dihydroxyvitamin D3 concentrations associated with lower fall rates in older community-dwelling women. *Osteoporosis International*, v.17, n.9, p.1318-1328, 2006.

FELSON, D.T.; ZHANG, Y.; HANNAN, M.T. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *Journal of Bone and Mineral Research*. v. 8, p. 567-572, 1993.

FILHO, J.M. et. al. Effects of the association of estrogen and androgen in postmenopausal women. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, v.27, n.3, p.118-124, 2005.

-
- FONSECA, H.P.; SCAPINELLI, A.; AOKI, T.; MENDES, J. Deficiência androgênica na mulher. *Revista. Associação. Medica Brasileira*. v.56, n.5, p. 579-582, 2010.
- FRISOLI, A.Jr., CHAVES, P.H.; INGHAM, S.J.M., FRIED, L.P. Severe osteopenia and osteoporosis, sarcopenia, and frailty status in community-dwelling older women: Results from the Women's Healthand. *Aging Study (WHAS) II*, v.48, p. 952–957, 2011.
- GLASER, R.; DIMITRAKAKIS, C. Testosterone therapy in women: Myths and misconceptions. *Maturitas* v.74, p. 230–234, 2013.
- GELFAND, M.M, WIITA, B. Androgen and estrogen-androgen hormone replacement therapy: a review of the safety literature, 1941 to 1996. *Clin Ther* v.19, n.3, p.383-404, 1997.
- GITLIN, N.; KORNER, P.; YANG, H.M. Liver function in postmenopausal women on estrogen-androgen hormone therapy: a meta-analysis of eight clinical trials. *Menopauses*, v.6, p.216-224.
- GOMES, E.B. Avaliação da capacidade físico-funcional de idosas e sua associação com marcadores inflamatórios: Interleucina-6 e Fator de necrose tumoral alfa. Tese de doutorado em Educação Física. Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2011.
- GOWER, B.A.; NYMAN, L. Associations among oral estrogen use, free testosterone concentration, and lean body mass among postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 85, n. 12, p. 4476-4480, 2000.
- GREENLUND, L.J.; NAIR, K.S. Sarcopenia: consequences, mechanisms, and potential therapies. *Mechanisms of Ageing and Development*, v. 124, p. 287-299, 2003.
-

- GRINSPOON, S.K.; BILEZIKIAN, J.P. HIV disease and the endocrine system. *New England Journal of Medicine*, v. 327, p. 1360-1365, 1992
- HORSTMAN, A.M, et.al. The Role of Androgens and Estrogens on Healthy Aging and Longevity. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* , v. 67, n. 11, p. 1140-1152, 2012.
- HOOD, D. A. Contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, v. 90, n. 3, p. 1137-1157, 2001.
- HUGHES, V.A. et. al. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 76, p. 473-481, 2002.
- JANSSEN, I.; SHERPAD, D.S.; KATZMARZYK, P.T.; ROUBENOFF, R. The healthcare costsof sarcopenia in the united states. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 52, n. 1, p. 80-85, 2004.
- JUNIOR, J.K, et.al. Androgênios séricos e densidade mineral óssea em mulheres ooforectomizadas e não ooforectomizadas na pós-menopausa. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 53, n. 8, 2009
- KENNY, A.M et. al. Determinants of bone density in healthy older men with low testosterone levels. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 55, n. 9, p. M492–497, 2000.
- KRAPF, J.M.; SIMON, J.A. role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Maturitas*, v. 63, n. 3, p. 213-219, 2009.
-

-
- LABRIE, F. et. al.. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 82, p. 2396-2402, 1997.
- LABRIE, F. et. al. Effect of intravaginal dehidroepiandrosterona (Prasterona) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause*.v. 16, p. 923-931, 2009.
- LARA, D.M. Comparação da pressão arterial, aferida por mapa, após sessão de hemodiálise, em pacientes submetidos a avaliação clínica ou bioimpedância para determinação do peso seco. Dissertação de Mestrado. Mestrado Interinstitucional UFRGS-UPF. Programa de pós graduação em medicina: ciências médicas, 2010.
- LARSSON, L.; SJODIN, B.; KARLSSON, J. Histochemical and biochemical changes in human skeletal muscle with age in sedentary males, age 22-65 years. *Acta Physiol Scand* 103: 31-9, 1978. 22. Lexell J, Downham DY: What determines the muscle crosssectional area? *Journal of the Neurologic Sciences*, v. 111, p. 113-114, 1992.
- LEÃO, M.C.S.M.; DUARTE, M.D.C.; FARIAS, M.C.F. Insuficiência androgênica na mulher e potenciais riscos da reposição terapêutica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v.49, n.2, p.205-216, 2005.
- LIPSITZ, L.A.; GOLDBERG, A.L. Loss of complexity and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *The Journal of American Medical Association*, v. 267, p. 1806-1809, 1992.
- LOBO, A.L. Androgens in postmenopausal women: production, possible role and replacement options. *Obstetrical & Gynecological Survey*, v.56, n.49, p.361-376, 2001.

-
- MAGGIO, M. et. al. Sex hormones and sarcopenia in older persons. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 16, p. 3-13, 2013.
- MAMERI, F.J.; HAIDAR, M.A.; SOARES JUNIOR, et.al. Efeitos da associação estro-androgênica em mulheres na pós-menopausa. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v.27, n.3, p.118-24, 2005.
- MCKINLAY, S.M.; BRAMBILLA, D.J.; POSNER, J.G. *The normal menopause transition. Maturitas*, v.14, n.2, p.103-115, 1992.
- MCARDLE, W.D.; KATCH, FRANK, L.; KATCH, V.L. *Nutrição: para o desporto e o exercício*. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 694 p., 2001.
- MESSIERA, V. et. al. Menopauseandsarcopenia: A potential role for sex hormones. *Maturitas*, v. 68, p. 331-336, 2011.
- MINER, M.; CANTY, D.J.; SHABSIGH, R. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men: assessing benefits, risks, and best practices. *Postgraduate Medical Journal*, v. 120, p. 130-153, 2008.
- MORLEY, J.E. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. *The American Journal of Clinical*, v. 66, p. 760-773, 1997.
- MORLEY, J.E : Anorexia, body composition, and ageing. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 4, p. 9-13, 2001.
- MORLEY, J.E. Diabetes, sarcopenia, and frailty. *Journal: Clinical Geriatric in Medicine*, v. 24, n. 3, p. 455-469, 2008.

-
- NAVARRO, et. al. Skeletal muscle and aging. *Frontiers in Bioscience*, v. 6, p. d26-44, 2001.
- NESS, R.B.; ALBANO, J.D.; MC TIERNAN, A, et.al. Influence of estrogen plus testosterone supplementation on breast cancer. *Archives of Internal Medicine*, v.169, p.41-46, 2009.
- PHILLIPS, E.; BAUMAN, C. Safety surveillance of esterified estrogens-methytestosterone (Estratest and Estratest HS) replacement therapy in United States. *Clinical Therapeutics*, v.19, p.1070-1084, 1997.
- PIVAS, J.P.J.; FERNANDES, T.R.L.Comparação analítica de valores de LDL-colesterol utilizando a dosagem direta e o cálculo pela fórmula de Friedewald. *Revista Brasileira de Analises Clinicas*, v. 40, n. 4, p.279-283, 2008.
- POECHLMAN, E.T.; TOLTH, M.J.; GARDNER, A.W. Changes in energy balance and body composition at menopause a controlled longitudinal study. *Annals of Internal Medicine*, v.123, n.67, p.3-5, 1995.
- POLLANEN, et.al. Differential influence of peripheral and systemic sex steroids on skeletal muscle quality in pre- and postmenopausal women. *Aging Cell*, v. 10, p. 650-660, 2011.
- PORIAS, H.L.C.; GARCIA, M.P.D.; WIECHERS, L.G.L. Sarcopenia.Parte 1: los aspectos fisiológicos del músculo y la fisiopatología de este síndrome. *Revista Metabolismo Óseo y Mineral*, v. 9, n. 4, p. 114-127, 2011.
- PORIAS, H.L.C.; GARCIA, M.P.D.; WIECHERS, L.G.L. Sarcopenia. Aspectos clínicos (parte 2). *Revista Metabolismo Óseo y Mineral*, v. 9, n. 5, p. 149-161, 2011.

- REID, K.F.; NAUMOVA, E.N.; CARABELLO, R.J.; PHILLIPS, E.M.; FIELDING, R.A. Lower extremity muscle mass predicts functional performance in mobility-limited elders. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, v. 12, n. 7, p. 493-498, 2008.
- ROCKWOOD, K. et. al. A brief clinical instrument classify frailty in elderly people. *Lancet* v. 353, p. 205-206, 1999.
- ROLLAND, Y. et. al. Treatment Strategies for sarcopenia and frailty. *Medical Clinics North American*, v. 95, n.3, p. 427-438, 2011.
- ROUBENOFF, R. et.al. Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 53, n.1, p. M20-26, 1998.
- ROUBENOFF, R. The pathophysiology of wasting in the elderly. *Journal of Nutrition*, v. 129, p. 256S-259S,1999.
- ROUBENOFF, R.; HUGLES, V.A. Sarcopenia: current concepts. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 55, n. 12, p. M716-724, 2000.
- SARREL, P.; DOBAY, B.; WIITA, B. Estrogen and estrogen androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy. *J Reprod Med*, v.43, n.10, p.847-56, 1998.
- SAKUMA, K.; YAMAGUCHI, A.Sarcopenia and Age-Related Endocrine Function. *International Journal of Endocrinology*, Volume 2012, Article ID 127362, 10 pages.

-
- SERRI, O.; ST-JACQUES, P.; SARTIPPOUR, M.; RENIER, G. Alterations of monocyte function in patients with growth hormone (GH) deficiency: effect of substitutive GH therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 84, p. 58-63, 1999.
- SLAYDEN SM. Risks of menopausal androgen supplementation. *Semin Reprod Endocrinol*. v.16, n.2, p.145-152, 1998.
- SLATER, C.C.; SOURTER, I.; ZHANG, C, et.al. Pharmacokinetics of testosterone after percutaneous gel or buccal administration. *Fertil & Steril*, v.76, p.32-7, 2001.
- SZULC, P.; BECK, T.J.; MARCHAND, F.; DELMAS, P.D. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men—the MINOS study. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 20, n. 5, p. 721-729, 2005.
- SZULC, P.; JOLY-PHARABOZ, M.O.; MARCHAND, F.; DELMAS, P.D.; Insulin-like growth factor I is a determinant of hip bone mineral density in men less than 60 years of age: MINOS study. *Calcified Tissue International*, v. 74, n. 4, p. 322-329, 2004.
- STENHOLM, S.; RANTANEN, T.; HELIOVARA, M.; KOSKINEN, S. The mediating role of C-reactive protein and handgrip strength between obesity and walking limitation. *Journal of American Geriatrics Society*, v. 56, n. 3, 462-469, 2008.
- SILVA, S. O. et. al. Saúde bucal do idoso institucionalizado em dois asilos de Passo Fundo – RS. *RGO*. v. 56, n.3, p. 303-308, 2008.

THOMAS, D.R. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clinical Nutrition*, v. 26, n. 4, p. 389-399, 2007.

Testosterone: drug information. UpToDate online; 2009. Available from: <http://www.uptodate.com>.

TOPINKOVÁ, E. Aging, disability and frailty. *Annals of Nutrition and Metabolism*, v. 52, n. 1, p. 6-11, 2008.

VIEIRA, J. G. H. et. al. Importância da metodologia na dosagem de testosterona sérica: comparação entre um imunoenensaio direto e um método fundamentado em cromatografia líquida de alta performance e espectrometria de massa em tandem (HPLC/MS-MS). *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 52, n. 6, p. 1050-1055, 2008.

WALTER, L.C. et. al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *The Journal of American Medical Association*, v. 285, n. 23, p. 2987-2994, 2001.

WYLIE, et. al. Androgens, health and sexuality in women and men. *Maturitas*, v. 67, n. 3, p. 275-289, 2010.

WILCOX, L.S.; KOONIN, L.M.; POKRAS, R.; STRAUSS, L.T.; ZHISEN, X.; PETERSON, H.B. Hysterectomy in the United States, 1988-1990. *Obstetrics & Gynecology*, v. 83, n. 4, p. 549-555, 1994.

YIALAMAS, M.A, HAYES, F.J. Androgens and the ageing male and female. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, v.17, n.2, p.223-36, 2003.

APÊNDICE I

ESTRATÉGIA DE BUSCA MEDLINE

#1	"Testosterone"[Mesh]OR "Testosterone" OR "17-beta-Hydroxy-4-Androsten-3-one" OR "17 beta Hydroxy 4 Androsten 3 one" OR "Androtop" OR "Dr. Kade Brand of Testosterone" OR "Histerone" OR "Hauck Brand of Testosterone" OR "Sterotate" OR "Ulmer Brand of Testosterone" OR "Sustanon" OR "Androderm" OR "Watson Brand of Testosterone" OR "Faulding Brand of Testosterone" OR "Paladin Brand of Testosterone" OR "AstraZeneca Brand of Testosterone" OR "CEPA Brand of Testosterone" OR "Testoderm" OR "Ortho Brand of Testosterone" OR "Ferring Brand of Testosterone" OR "Testolin" OR "Pasadena Brand of Testosterone" OR "Testopel" OR "Bartor Brand of Testosterone" OR "Testosterone Sulfate" OR "AndroGel" OR "Solvay Brand of Testosterone" OR "Unimed Brand of Testosterone" OR "Schering Brand of Testosterone" OR "8-Isotestosterone" OR "8 Isotestosterone" OR "17-beta-Hydroxy-8 alpha-4-Androsten-3-one" OR "17 beta Hydroxy 8 alpha 4 Androsten 3 one" OR "Andropatch" OR "SmithKline Beecham Brand of Testosterone" OR "GlaxoSmithKline Brand of Testosterone" OR "Testim" OR "Auxilium Pharmaceuticals Inc. Brand of Testosterone"
#2	"Ovariectomy"[Mesh]OR "Ovariectomy" OR "Ovariectomies" OR "Oophorectomy" OR "Oophorectomies" OR "Castration, Female" OR "Castrations, Female" OR "Female Castration" OR "Female Castrations" OR "Bilateral Ovariectomy" OR "Bilateral Ovariectomies" OR "Ovariectomies, Bilateral" OR "Ovariectomy, Bilateral"
#3	Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]
#4	#1 AND #2 AND #3

APÊNDICE II**ESTRATÉGIA DE BUSCA COCHRANE LIBRARY**

#1	'testosterone'/exp
#2	'ovariectomy'/exp
#3	'crossover procedure'/exp AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim)
#4	#1 AND #2 AND #3

APÊNDICE V

FORMULÁRIO PARA EXTRAÇÃO DE DADOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Id	Artigo (Autor e ano)	
Local do estudo		
Período do estudo		
Método	Método de randomização	
	Cegamento dos interventores	
	Cegamento dos participantes	
	Cegamento dos avaliadores dos desfechos	
	Análise de intenção de tratar	
	Perdas no seguimento	
Participantes	Número de participantes	
	Critérios de inclusão	
	Critérios de exclusão	
	Idade	
	Gênero	
	Convocados • n intervenção • n controle	
	Avaliados • n intervenção • n controle	

Intervenção	Detalhes da Intervenção <ul style="list-style-type: none"> • testosterona • frequência do uso • Outro hormônio • duração total do tratamento 	
	Controle	
Desfechos	Duração do seguimento	
	Desfechos primários	
	Desfechos secundários	
	Eventos adversos	
	Aderência ao protocolo	
Risco de viés	Houve alocação sigilosa?	
Notas		