

Segurança de Medicamentos

Risco de tromboembolismo associado ao uso de testosterona

A testosterona é um hormônio essencial para o desenvolvimento e crescimento das características sexuais masculinas. Os produtos contendo testosterona são aprovados pela *Food and Drug Administration* norte-americana (FDA) para uso apenas por homens que não produzem o hormônio ou que o produzem em quantidades muito baixas, em decorrência de alguma condição patológica. Exemplos dessas condições incluem deficiência dos testículos para produção de testosterona em razão de problemas genéticos ou quimioterapia, bem como distúrbios no hipotálamo ou na glândula pituitária, que controlam a produção da testosterona pelos testículos¹.

Nos EUA, a FDA requereu dos fabricantes de medicamentos que contêm testosterona a inclusão de advertência geral na bula desses produtos sobre o aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV), incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP). O risco de coagulação no sangue venoso, que já consta nas bulas dos produtos contendo testosterona, é uma possível consequência da policitemia (aumento anormal na quantidade de hemácias), causada pelo uso deste hormônio. A nova alteração das bulas, requerida pela FDA, leva em consideração os relatos pós-registro de eventos tromboembólicos não relacionados à policitemia¹.

Como esses coágulos ocorrem nas veias, a nova advertência não está relacionada à avaliação da FDA, em curso, sobre o possível risco de acidente vascular encefálico (AVE),

infarto do miocárdio e morte em pacientes tratados com testosterona. Atualmente, a FDA está avaliando o risco potencial destes eventos cardiovasculares, os quais estão relacionados à formação de coágulos no sangue arterial e estão descritos em outra comunicação publicada pelo órgão em 31 de janeiro de 2014¹.

A primeira publicação que impeliu a FDA a reavaliar a segurança cardiovascular do tratamento com testosterona foi um estudo observacional envolvendo homens idosos atendidos no sistema de saúde para veteranos de guerra nos EUA (*U.S. Veteran Affairs*), publicado no *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, em novembro de 2013. Os homens incluídos neste estudo tinham baixas concentrações séricas de testosterona e eram submetidos a exame de imagem dos vasos sanguíneos do coração (angiografia coronariana) para avaliar doença arterial coronária. Alguns dos homens estavam em tratamento com testosterona, enquanto outros não. Os homens que entraram no estudo tinham cerca de 60 anos de idade, e muitos já apresentavam doença cardiovascular. Este estudo sugeriu um aumento de cerca de 30% no risco de AVE, infarto do miocárdio e morte no grupo que fazia uso de testosterona [risco relativo - RR 1,29 (IC 95% 1,04-1,58)]^{2,3}.

Um segundo estudo observacional relatou aumento do risco de infarto do miocárdio em homens idosos, assim como em homens mais jovens com doença cardíaca prévia, para os quais foi prescrito tratamento com testosterona. O estudo revelou risco dobra-

do de infarto do miocárdio entre homens a partir de 65 anos de idade nos primeiros 90 dias após a prescrição [RR 2,19 (1,27-3,77)]. Entre homens mais jovens (< 65 anos), com doença cardíaca prévia, o estudo revelou aumento de duas a três vezes no risco de infarto do miocárdio nos primeiros 90 dias após a primeira prescrição [RR 2,9 (1,49-5,62)]. Todavia, não foi observado aumento do risco de infarto do miocárdio entre homens jovens sem história de doença cardíaca que receberam prescrição de testosterona^{2,4}.

No Brasil, segundo o Formulário Terapêutico Nacional, a testosterona está indicada no tratamento de homens com hipogonadismo, mulheres com tumores metastáticos de mama e para obtenção de efeito anabolizante em infectados por HIV⁵.

Nas bulas de dois dos produtos comercializados no Brasil, constam indicações similares:

- Reposição de testosterona em hipogonadismo masculino primário e secundário⁶;
- Reposição de testosterona em pessoas que apresentam baixos níveis de testosterona ou não produzem testosterona natural (uma condição chamada de hipogonadismo)⁷.

É importante salientar que as informações deste alerta se referem apenas a pacientes que apresentam condição patológica que justifique o uso de testosterona. Aqui não são abordados outros riscos associados ao uso de testosterona, sobretudo quando este se dá de forma imprópria.

Recomenda-se que os profissionais da saúde e pacientes relatem qualquer suspeita de

reação adversa a medicamento à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, por meio do Sistema de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa), disponível em: <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmlogin.asp>

Referências bibliográficas:

1. USA. Food and Drug Administration - FDA. Drug Safety and Availability: FDA adding general warning to testosterone products about potential for venous blood clots. [acesso em: 22.08.2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm401746.htm>
2. USA. Food and Drug Administration - FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products. [acesso em: 22.08.2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm383904.htm>
3. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310(17):1829-1836.
4. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, et al. (2014) Increased Risk of Non-Fatal Myocardial Infarction Following Testosterone Therapy Prescription in Men. *PLoS ONE* 9(1): e85805. doi: 10.1371/journal.pone.0085805. [acesso em: 22.08.2014]. Disponível em: <http://www.plosone.org/>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf.
6. Bayer Pharma. Bula do medicamento Nebido®. In: Bulário Eletrônico Anvisa. [acesso em: 22.08.2014]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
7. Schering-Plough. Bula do medicamento Androxon® Testocaps®. In: Bulário Eletrônico Anvisa. [acesso em: 22.08.2014]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp