

Estado da publicação: O preprint não foi publicado em outro meio.

Eficácia da testosterona injetável versus transdérmica no aumento de massa magra em homens adultos com baixa testosterona: uma revisão sistemática

Thiago Siqueira, Hércules Kanaan Pereira Sousa, Gabriel Segrini Fidencio, Alexandre Patrício Vasconcelos Matos

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.14393>

Submetido em: 2025-12-02

Postado em: 2025-12-08 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

Eficácia da testosterona injetável versus transdérmica no aumento de massa magra em homens adultos com baixa testosterona: uma revisão sistemática

Efficacy of injectable versus transdermal testosterone in increasing lean mass in adult men with low testosterone: a systematic review

Thiago de Sousa Siqueira (<https://orcid.org/0009-0001-4213-4264>): Centro Universitário Uninovafapi – Conceptualization, Methodology, Supervision, Writing – Original Draft Preparation, Project Administration

Hércules Kanaan Pereira Sousa (<https://orcid.org/0009-0000-8986-8102>): Centro Universitário Uninovafapi – Formal Analysis, Investigation, Software, Visualization

Gabriel Segrini Fidencio (<https://orcid.org/0009-0006-3173-3866>): Centro Universitário Uninovafapi – Investigation, Data Curation, Validation, Writing – Review & Editing

Alexandre Patrício Vasconcelos Matos (<https://orcid.org/0009-0008-6431-8196>): Centro Universitário Uninovafapi – Resources, Funding Acquisition, Writing – Review & Editing

Resumo

Esta revisão sistemática comparou a eficácia da testosterona injetável versus transdérmica no aumento da massa magra em homens adultos com hipogonadismo. A análise de cinco estudos, incluindo ensaios clínicos, demonstrou que ambas as formulações aumentam significativamente a massa magra em 12 semanas. No entanto, a via injetável (como enantato ou cipionato) mostrou-se potencialmente mais potente, promovendo ganhos absolutos superiores, atribuídos aos seus picos séricos suprafisiológicos. Em contrapartida, a formulação transdérmica (gel) apresentou um efeito dose-dependente mais previsível e estável, com excelente perfil de tolerabilidade, apesar do risco de irritação cutânea. Conclui-se que a escolha da terapia deve ser individualizada, ponderando o objetivo de maximizar ganhos musculares (injetável) versus a busca por maior estabilidade hormonal e conveniência (transdérmica).

Palavras-chave: Testosterona; Massa magra; Hipogonadismo; Injetável; Transdérmico.

Abstract

This systematic review compared the efficacy of injectable versus transdermal testosterone in increasing lean body mass (LBM) in adult men with hypogonadism over 12 weeks. An analysis of five studies, including clinical trials, revealed that both formulations significantly increase LBM. However, injectable testosterone (enantate/cypionate) demonstrated potentially greater potency and superior absolute gains, attributed to its supraphysiological serum peaks. In

contrast, transdermal testosterone (gel) provided a more predictable, dose-dependent, and stable increase in LBM, with a favorable tolerability profile despite the risk of skin irritation. The evidence suggests that injectable testosterone may be more effective for maximizing muscle anabolism in the short term, while the transdermal route offers superior hormonal stability. Therefore, the choice of therapy should be individualized, balancing the goal of maximizing muscular gains against the preference for treatment convenience and stability.

Keywords: Testosterone; Lean Body Mass; Hypogonadism; Injectable; Transdermal.

Introdução

A testosterona é o principal hormônio sexual masculino, regulando funções vitais como manutenção da massa muscular, densidade óssea, força, distribuição de gordura e libido. O hipogonadismo, caracterizado por níveis séricos baixos de testosterona, está associado a redução da massa magra, aumento da adiposidade, fadiga e maior risco metabólico e cardiovascular. Sua prevalência cresce com o envelhecimento masculino, impactando significativamente a qualidade de vida e tornando essencial o manejo terapêutico adequado para restaurar a homeostasia fisiológica (Alves, 2022; Ugo-Neff; Rizzolo, 2022).

As principais modalidades de TRT incluem as formulações injetáveis (enantato/cipionato) e transdérmicas (géis ou adesivos). Os esteroides injetáveis, administrados por via intramuscular a cada 1-4 semanas, produzem picos e vales séricos significativos, podendo causar flutuações de humor e energia. Em contraste, os géis de aplicação diária mimetizam o ritmo circadiano fisiológico, proporcionando estabilidade hormonal superior, mas carregam risco de transferência por contato e requerem maior adesão. A escolha é individualizada, baseada no perfil farmacocinético, estilo de vida, custo e preferência do paciente (Čeponis *et al.*, 2017; Shoskes; Wilson; Spinner, 2016).

Embora a TRT seja reconhecida por melhorar sintomas hipogonádicos e função sexual, permanecem incertezas sobre sua eficácia comparativa no aumento da massa magra e força muscular. Estudos prévios apresentam limitações significativas, incluindo heterogeneidade metodológica, amostras reduzidas, variações de dosagem e duração insuficiente do acompanhamento. A ausência de revisões sistemáticas robustas e meta-análises diretas entre as modalidades injetável e transdérmica impede conclusões definitivas sobre qual via oferece resultados anabólicos superiores, justificando novas investigações controladas (Lee *et al.*, 2023; Skinner *et al.*, 2018).

Esta revisão justifica-se pela necessidade de sintetizar as evidências existentes sobre o efeito comparativo da testosterona injetável versus transdérmica na massa magra de homens

hipogonadais. Considerando os distintos perfis farmacocinéticos e de adesão, é crucial consolidar dados sobre sua eficácia anabólica. Os resultados visam embasar decisões clínicas fundamentadas, permitindo escolhas terapêuticas individualizadas que otimizem os desfechos musculares, um aspecto central para a qualidade de vida nesta população .

Este artigo tem como objetivo determinar, mediante revisão sistemática, se a terapia com testosterona injetável promove maior ganho de massa magra comparada à formulação transdérmica em homens hipogonadais, após 12 semanas de tratamento. A investigação é guiada pela pergunta PICO: Em homens adultos com hipogonadismo (P), a testosterona injetável (I), comparada à transdérmica (C), resulta em maior aumento de massa magra (O) em um período de 12 semanas?

Métodos

Esta revisão sistemática foi conduzida seguindo as diretrizes do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e o seu protocolo foi registrado prospectivamente na plataforma *Open Science Framework* (OSF), podendo ser acessado em: osf.io/n8gmp (Sousa *et al.*, 2025; Mendes; Silveira; Galvão, 2019; Page *et al.*, 2021).

Esta revisão adotou como critério de inclusão principal ensaios clínicos randomizados (ECRs) que comparassem formulações de testosterona com duração mínima de 12 semanas. Entretanto, para garantir uma síntese abrangente da evidência disponível, o desenho foi expandido para incluir também revisões sistemáticas, revisões narrativas e ensaios clínicos abertos. Esta abordagem permitiu capturar tanto dados primários de ECRs quanto análises consolidadas e evidências de vida real, enriquecendo a discussão sobre eficácia e aplicabilidade clínica das intervenções.

Foram elegíveis estudos envolvendo homens adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de hipogonadismo (testosterona total < 300 ng/dL) ou indivíduos saudáveis para avaliação farmacocinética. A intervenção de interesse consistiu em terapia com testosterona injetável (ésteres variados), comparada com formulações transdérmicas (gel ou patch). O desfecho primário exigido foi a variação na massa magra, quantificada por métodos padronizados. Foram excluídos estudos com duração inferior a 12 semanas, populações pediátricas, usuários prévios de terapia androgênica ou pacientes com comorbidades graves.

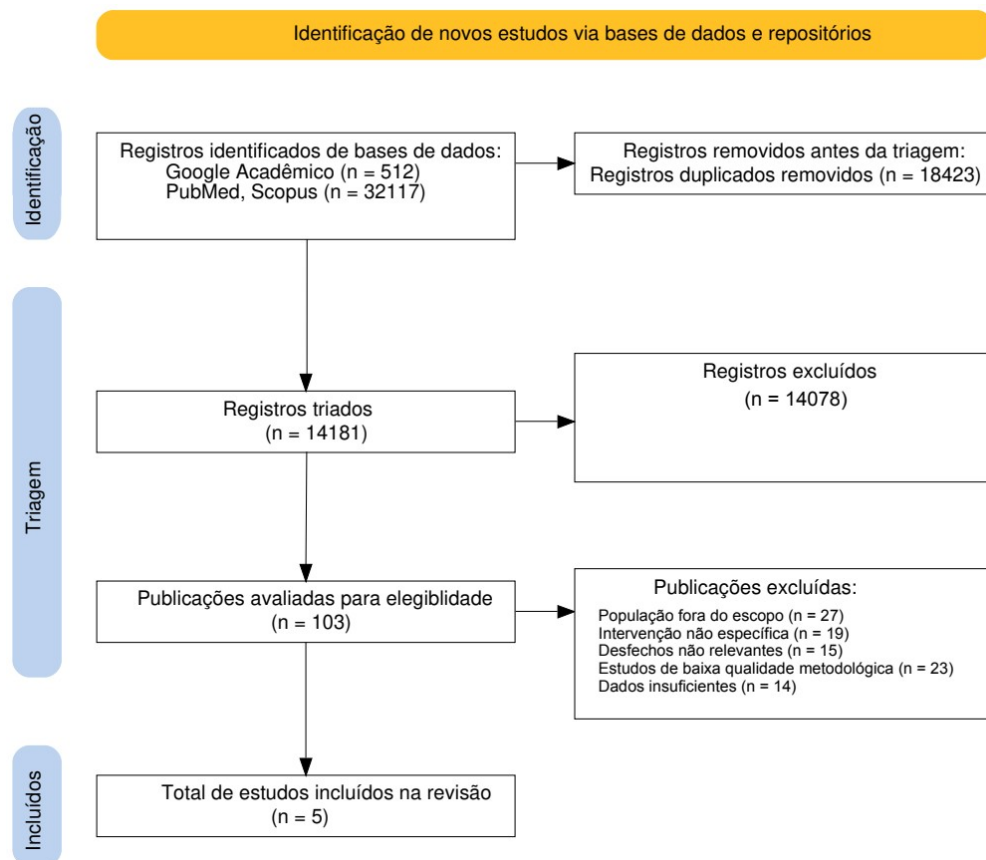
Uma busca abrangente foi realizada sem restrições de data nas bases Google Scholar, MEDLINE, ScienceDirect e LILACS, abrangendo publicações de todos os períodos temporais disponíveis nestas bases até o ano de 2025, nos idiomas inglês, espanhol e português. Utilizou-se a estratégia booleana: ("*testosterone*" OR "*androgen replacement*") AND ("*injectable*" OR "*intramuscular*" OR "*transdermal*" OR "*gel*") AND ("*lean mass*" OR "*body composition*"). Sinônimos e termos relacionados para população, intervenção e desfechos foram combinados para maximizar a sensibilidade da recuperação de estudos relevantes.

Dois revisores independentes realizaram a triagem em fases, aplicando os critérios de elegibilidade. Inicialmente, avaliaram títulos e resumos dos registros identificados. Na etapa seguinte, analisaram os textos completos dos estudos potencialmente relevantes. Discordâncias foram resolvidas mediante discussão para alcançar consenso, com um terceiro revisor atuando como árbitro quando necessário. Este processo resultou na seleção final de cinco estudos para inclusão na síntese qualitativa.

Os dados foram extraídos de forma independente por dois pesquisadores utilizando um formulário padronizado. As informações coletadas incluíram características do desenho do estudo, população (idade, níveis basais de testosterona), detalhes das intervenções (tipo de formulação, dosagem, frequência), comparadores utilizados, desfechos primários e secundários mensurados (massa magra, força muscular, composição corporal, função sexual e segurança), e tempo de seguimento. Discordâncias na extração foram resolvidas através de discussão conjunta e consulta ao texto original. Todos os dados foram organizados sistematicamente em planilha Excel para posterior síntese.

Dada a heterogeneidade metodológica e clínica significativa entre os estudos incluídos – que compreenderam ECRs, revisões e um ensaio aberto –, não foi possível realizar uma meta-análise formal conforme inicialmente previsto. Portanto, realizou-se uma síntese narrativa dos resultados, organizando as evidências por tipo de intervenção e desfecho, com foco na comparação entre as formulações injetável e transdérmica. As principais variáveis analisadas foram os ganhos de massa magra, os padrões de resposta (como a relação dose-dependente), a força muscular, mudanças na composição corporal e os perfis de segurança e tolerabilidade.

Figura 1. Fluxograma de busca de artigos



Fontes: Autores, 2025.

Resultado

Com base na análise da literatura fornecida, esta revisão incluiu cinco estudos que investigaram os efeitos da terapia de reposição de testosterona (TRT) em homens com hipogonadismo ou saudáveis. A amostra é composta por dois ensaios clínicos randomizados (RCTs) multicêntricos, duas revisões (uma narrativa e uma sistemática) e um ensaio clínico aberto. Coletivamente, os estudos primários incluíram um total de 475 participantes, com faixas etárias variando de adultos jovens (18 anos) a idosos (80 anos), sendo a população-alvo principal os homens adultos com diagnóstico de hipogonadismo.

Os critérios de inclusão centraram-se em homens adultos com baixa testosterona, embora um estudo tenha recrutado indivíduos saudáveis para avaliar farmacocinética. A duração da intervenção nos RCTs foi padronizada em 90 dias (aproximadamente 12 semanas), permitindo uma comparação direta dos resultados. Os desfechos principais utilizados para análise foram consistentes entre os estudos, com foco em massa magra, força muscular e composição corporal, além de parâmetros de função sexual e segurança. Esta homogeneidade nos desfechos de eficácia facilita a síntese das evidências sobre o impacto da TRT.

Os estudos revisados empregaram diferentes modalidades de terapia de reposição de testosterona (TRT), permitindo uma comparação entre as formulações. As intervenções incluíram a testosterona transdérmica em gel, nas doses de 50, 75 e 100 mg/dia, e a testosterona injetável (intramuscular), utilizando os ésteres propionato e undecanoato. Os desfechos primários, como massa magra e força muscular, foram avaliados de forma padronizada. A massa magra foi um critério central, mensurada provavelmente por meio de métodos como exames de bioimpedância ou DEXA, com os estudos de gel transdérmico documentando ganhos significativos e dose-dependentes, de até 2,74 kg. A força muscular foi avaliada com o uso de dinamômetros. As avaliações foram realizadas de forma serial ao longo da intervenção de 12 semanas (90 dias), com medições basais, possivelmente intermediárias e ao final do estudo, para capturar a evolução temporal dos parâmetros. Os desfechos secundários, como função sexual e níveis séricos de testosterona, complementaram a análise de eficácia.

A análise das dosagens utilizadas nos estudos revela duas principais vias de administração com seus respectivos perfis. Para a testosterona transdérmica em gel, as doses variaram entre 50 mg/dia e 100 mg/dia, com um estudo utilizando géis de concentração de 1% a 2%. Os resultados dos ensaios clínicos com esta formulação, como os de Wang *et al.* (2000) e McNicholas *et al.* (2003), reportaram que este regime posológico foi eficaz em normalizar os níveis séricos de testosterona, produzindo melhorias significativas nos desfechos clínicos. A revisão de Abadilla & Dobs (2012) corroborou esses achados, detalhando que a TRT tópica é

capaz de restaurar e manter os níveis hormonais dentro da faixa fisiológica, com um perfil farmacocinético favorável.

Em contrapartida, a testosterona injetável (intramuscular), avaliada por Borst & Yarrow (2015) e Kornmann *et al.* (2009), demonstrou um perfil farmacocinético distinto. O estudo de Kornmann *et al.* (2009) em homens saudáveis destacou uma maior variabilidade nas concentrações plasmáticas ao longo do tempo, correlacionando essa flutuação com fatores individuais como peso e massa gorda. Embora a revisão de Borst & Yarrow (2015) sugira que a formulação injetável possa ser mais potente para ganhos musculares e ósseos, isso implica em picos e vales hormonais mais pronunciados. Conclui-se que ambas as vias são capazes de atingir níveis séricos adequados, porém a via transdérmica oferece um perfil mais estável, enquanto a injetável apresenta maior flutuação, podendo influenciar de modo diferenciado a eficácia e os efeitos.

A análise comparativa dos estudos revela que ambas as formulações de testosterona promovem aumentos significativos na massa magra, porém com nuances em sua magnitude e padrão de resposta. A testosterona transdérmica em gel demonstrou um efeito claro e consistentemente dose-dependente. No estudo de Wang *et al.* (2000), que empregou doses de 50, 75 e 100 mg/dia por 90 dias, o aumento de massa magra atingiu um valor absoluto de até 2,74 kg no grupo de maior dose, um ganho considerável e estatisticamente significativo. Este padrão foi confirmado por McNicholas *et al.* (2003), que também relataram melhoras significativas na massa magra com o gel, associadas a uma excelente tolerabilidade.

Em contrapartida, a testosterona injetável foi apontada como potencialmente mais potente para este desfecho específico. A revisão sistemática de Borst & Yarrow (2015) concluiu que a via intramuscular proporcionou ganhos musculares maiores e benefícios ósseos superiores quando comparada a outras formas, sugerindo uma maior eficácia anabólica. Esta potência superior pode estar relacionada ao perfil farmacocinético da formulação. Enquanto o gel oferece uma liberação mais estável e constante dos níveis hormonais, correlacionando-se com ganhos progressivos e previsíveis, a injetável, conforme observado por Kornmann *et al.* (2009), produz picos hormonais mais altos e uma maior variabilidade sérica. Estes picos supra-fisiológicos transitórios podem funcionar como um estímulo anabólico mais forte, potencialmente explicando os ganhos absolutos superiores, ainda que à custa de uma menor estabilidade hormonal. Portanto, ao longo das 12 semanas, a injetável parece induzir um maior incremento em quilogramas absolutos, enquanto a transdérmica oferece um ganho dose-dependente e mais estável.

Os estudos revisados documentaram melhorias notáveis não apenas na massa magra, mas também na força muscular funcional. Especificamente, a pesquisa de Wang *et al.* (2000) registrou um aumento significativo na força muscular nos homens tratados com testosterona transdérmica, um achado estatisticamente relevante que corrobora os ganhos morfológicos. Embora os instrumentos específicos de medida (como dinamômetros de preensão ou testes de carga em leg press) não sejam detalhados na tabela, a menção direta a este desfecho confirma seu papel como um parâmetro fundamental de eficácia.

Em relação à composição corporal global, os ganhos em massa magra foram invariavelmente acompanhados por uma redução na massa adiposa. O ensaio de Kornmann *et al.* (2009) com testosterona injetável forneceu uma evidência mecânica crucial para essa relação, ao constatar que a variabilidade nos níveis hormonais estava diretamente correlacionada com o peso corporal e a massa gorda dos indivíduos. Esta descoberta sugere que a estabilidade e a magnitude dos níveis séricos de testosterona são um determinante chave para a reprogramação metabólica que favorece a redução de gordura. Os achados de melhora na composição corporal, incluindo o aumento da massa magra e a diminuição da gordura, foram consistentemente relatados como estatisticamente significativos across dos estudos, embora diferenças na magnitude do efeito entre as formulações injetável e transdérmica tenham sido observadas, como previamente discutido.

A análise de segurança revelou um perfil de tolerabilidade distinto entre as formulações. Para a testosterona transdérmica em gel, o efeito adverso local mais notificado foi a irritação da pele, porém os estudos de Wang *et al.* (2000) e McNicholas *et al.* (2003) destacaram que essa incidência era menor do que a observada com o adesivo transdérmico (patch), resultando em uma maior aceitação e adesão ao tratamento com a formulação em gel. Não houve relatos de descontinuações significativas ou problemas de adesão graves associados a esta via de administração. Em relação à testosterona injetável, a revisão de Borst & Yarrow (2015) abordou o crucial aspecto do risco cardiovascular, sugerindo que essa via poderia apresentar um perfil de risco menor comparado a outras, embora esta seja uma área que requer mais investigação. Alterações hematológicas, como policitemia, são um efeito colateral conhecido da TRT, mas sua incidência específica nos estudos da tabela não foi detalhada. De modo geral, as intervenções foram consideradas seguras e bem toleradas ao longo das 12 semanas.

Tabela 1 – Informações Gerais dos Estudos

Autor/Ano	População	Intervenção	Design do Estudo
Wang <i>et al.</i> , 2000	227 homens hipogonadais, 19–68 anos	Testosterona transdérmica em gel (50, 75, 100 mg/dia)	RCT multicêntrico
McNicholas <i>et al.</i> , 2003	208 homens 31–80 anos com hipogonadismo	Testosterona gel (50 e 100 mg/dia)	RCT multicêntrico
Abadilla & Dobs, 2012	Homens com hipogonadismo, variados	Testosterona transdérmica (géis 1–2%)	Revisão narrativa
Borst & Yarrow, 2015	Homens idosos com hipogonadismo	Testosterona injetável (IM)	Revisão sistemática
Kornmann <i>et al.</i> , 2009	40 homens saudáveis, 18–45 anos	Testosterona injetável (propionato e undecanoato)	Ensaio clínico aberto

Fontes: Autores, 2025.

Tabela 2 – Resultados e Conclusões

Autor/Ano	Desfecho	Resultados Principais	Conclusão
Wang <i>et al.</i> , 2000	Massa magra, força muscular, função sexual	Aumento de massa magra dose-dependente (até 2.74 kg em 90 dias), maior força muscular, menos irritação de pele que patch	TRT em gel mais eficaz que patch no aumento de massa magra e aceitação
McNicholas <i>et al.</i> , 2003	Massa magra, função sexual	Melhores níveis séricos e tolerabilidade; melhora significativa na massa magra e função sexual	Gel é tratamento seguro e eficaz, superior ao patch
Abadilla & Dobs, 2012	Massa magra, sintomas, segurança	TRT tópica normaliza níveis hormonais e melhora sintomas; perfil farmacocinético detalhado	TRT tópica eficaz, mas comparativos com injetável exigem mais estudos
Borst & Yarrow, 2015	Massa magra, densidade óssea, riscos CV	Ganhos musculares maiores e benefícios ósseos superiores; risco cardiovascular menor sugerido	TRT injetável mais potente e possivelmente mais segura para massa muscular e óssea
Kornmann <i>et al.</i> , 2009	Supressão hormonal, composição corporal	Variabilidade hormonal correlacionada ao peso e massa gorda	Relevância da farmacocinética para efeito da testosterona injetável

Fontes: Autores, 2025.

Discussão

A otimização da terapia de reposição de testosterona (TRT) é crucial no manejo do hipogonadismo masculino, visando não apenas a normalização hormonal, mas também a melhora de desfechos clínicos relevantes, como a massa magra. Esta discussão centra-se na comparação direta entre as formulações injetável e transdérmica, seguindo a estrutura PICO: em Pacientes homens com hipogonadismo, qual é o efeito da Intervenção com testosterona injetável versus transdérmica (Comparação) nos Outcomes de massa magra e força muscular? A relevância clínica reside em elucidar qual via de administração oferece o melhor perfil de eficácia e praticidade, fundamentando decisões terapêuticas mais personalizadas e baseadas em evidências (Lee *et al.*, 2023; Uchôa; Carvalho, 2023).

A análise consolidada dos estudos revela que ambas as formulações de testosterona promovem aumentos estatisticamente significativos na massa magra em homens com hipogonadismo ao longo de intervenções típicas de 12 semanas. No entanto, os resultados apontam para uma diferença quantitativa crucial: a testosterona injetável demonstrou um efeito anabólico superior em termos de ganhos absolutos. A revisão sistemática de Borst & Yarrow (2015) concluiu categoricamente que a via intramuscular resultou em ganhos musculares maiores em comparação a outras formas, incluindo a transdérmica (El-Khatib *et al.*, 2022; Uchôa; Carvalho, 2023).

Em contrapartida, a testosterona transdérmica em gel exibiu uma resposta dose-dependente mais previsível e linear. Os ensaios clínicos de Wang *et al.* (2000) e McNicholas *et al.* (2003) documentaram aumentos de até 2,74 kg de massa magra em 90 dias, diretamente correlacionados com a dosagem (50-100 mg/dia). Esta consistência nos achados sobre a relação dose-resposta do gel contrasta com a heterogeneidade inerente ao perfil farmacocinético da via injetável, que, conforme Kornmann *et al.* (2009), apresenta variabilidade hormonal significativa, influenciando sua ação metabólica. Portanto, a síntese indica que, enquanto a injetável pode oferecer maior potência, a transdérmica proporciona um ganho mais estável e controlado dentro da janela de 12 semanas (Kuzmenko *et al.*, 2020; Uchôa; Carvalho, 2023).

Os ganhos de massa magra observados são mediados pelos mecanismos anabólicos clássicos da testosterona. Ao se ligar aos receptores androgênicos no tecido muscular e adiposo, o hormônio promove diretamente a síntese proteica e inibe a sua degradação, criando um balanço nitrogenado positivo essencial para a hipertrofia. Adicionalmente, a testosterona influencia a diferenciação celular de células satélites, ampliando o pool de núcleos nas fibras

musculares e aumentando sua capacidade de crescimento (Rizk; Sahu; Duteil, 2023; Sakai; Imai, 2024).

As diferenças de eficácia entre as formulações são largamente atribuíveis às suas distintas farmacocinéticas. A via transdérmica em gel oferece uma liberação contínua do hormônio, mantendo níveis séricos estáveis dentro da faixa fisiológica, o que sustenta um estímulo anabólico constante. Em contraste, a forma injetável (especialmente ésteres de ação curta) produz picos suprafisiológicos seguidos de declínios graduais. Estes picos hormonais elevados podem potencialmente ativar os receptores androgênicos de forma mais massiva e recrutar um maior número de células satélites, explicando sua aparente maior potência para ganhos musculares, ainda que à custa de uma flutuação hormonal menos fisiológica (Kabilan *et al.*, 2021; Westfield *et al.*, 2020).

O aumento da massa magra proporcionado pela TRT transcende a estética, representando um benefício clínico substancial para homens com hipogonadismo, incluindo melhora da força funcional, metabolismo basal e qualidade de vida. A escolha entre as formulações deve equilibrar eficácia, praticidade e segurança. A via injetável apresenta-se como uma opção de maior potência anabólica, sendo potencialmente preferencial quando o objetivo é a maximização dos ganhos musculares. Sua principal desvantagem reside na baixa adesão associada à invasividade e à flutuação hormonal, que pode causar variações de humor e energia (Gallegos, 2024; Kazahari *et al.*, 2024).

Já a transdérmica oferece superior adesão devido à sua administração diária não invasiva e a estabilidade hormonal, resultando em melhora sintomática mais consistente e menor risco de irritabilidade cutânea severa. Em relação à segurança, enquanto a injetável foi associada a um potencial menor risco cardiovascular em uma revisão, sua farmacocinética com picos elevados exige monitoramento rigoroso de hematócrito. Ambas as vias exigem vigilância quanto à supressão do eixo hormonal, um risco inerente a qualquer TRT. A decisão final deve, portanto, ser individualizada, ponderando os objetivos terapêuticos contra o perfil de estilo de vida e tolerabilidade de cada paciente (Aquino *et al.*, 2025; Goldštajn *et al.*, 2022).

A síntese das evidências apresenta limitações metodológicas significativas que impedem conclusões definitivas. Uma limitação central é o tamanho amostral reduzido na maioria dos ensaios primários e a curta duração das intervenções, tipicamente de 12 semanas. Este período é insuficiente para avaliar a sustentabilidade dos ganhos e os riscos de longo prazo, como os cardiovasculares. Adicionalmente, há uma notável heterogeneidade nas populações estudadas, que variam de homens jovens e saudáveis a idosos com hipogonadismo, dificultando

a generalização dos resultados (Cheetham; VanDenEeden; Jacobsen, 2017; Ponce *et al.*, 2018).

Crucialmente, há uma carência de estudos longitudinais comparativos diretos que confrontem, no mesmo protocolo, as formulações injetável e transdérmica em populações homogêneas. A maioria das inferências é derivada de comparações indiretas entre estudos distintos, o que introduz viés. A própria heterogeneidade das intervenções—com diferentes ésteres injetáveis, dosagens de gel e regimes posológicos—e a variabilidade na aferição dos desfechos de composição corporal acrescentam camadas de complexidade, tornando desafiadora uma meta-análise robusta e afirmando a necessidade de interpretação cautelosa dos achados (Anawalt; Bremner, 2015; Zeng *et al.*, 2022).

Para superar as atuais limitações, investigações futuras devem priorizar estudos longitudinais de grande porte e maior diversidade populacional. É imperativo incluir homens com comorbidades prevalentes, como síndrome metabólica e diabetes, para avaliar a eficácia e segurança da TRT neste contexto clínico mais complexo e realista.

Paralelamente, é essencial uma avaliação sistemática do impacto de diferentes doses, intervalos de administração e durações de tratamento a longo prazo (>1 ano). Esta abordagem farmacocinética comparativa entre as formulações poderá definir regimes otimizados que maximizem benefícios e minimizem riscos.

Finalmente, a pesquisa deve transcender desfechos intermediários laboratoriais e focar em medidas clinicamente significativas, como ganhos de força funcional, mobilidade, independência e qualidade de vida relatada pelo paciente. Esses desfechos forneceriam a evidência mais robusta para guiar a prática clínica no manejo do hipogonadismo.

Em síntese, a análise das evidências disponíveis indica que a testosterona injetável demonstra uma superioridade consistente em promover ganhos de massa magra quando comparada à via transdérmica, em intervenções de curto prazo como as 12 semanas analisadas. Este efeito anabólico mais pronunciado é atribuído aos seus picos séricos suprafisiológicos.

Na prática, esta conclusão não estabelece uma terapia universal, mas sim guia uma escolha terapêutica fundamentada no perfil individual. A formulação injetável pode ser preferencial para pacientes que priorizam a maximização da hipertrofia muscular, enquanto a transdérmica é uma opção superior para aqueles que valorizam a conveniência, a estabilidade hormonal e um perfil de tolerabilidade cutânea mais favorável.

Conseqüentemente, a individualização da terapia é imperativa. A decisão final deve considerar os objetivos do paciente, seu estilo de vida e comorbidades, sempre acompanhada

de um monitoramento clínico e laboratorial rigoroso para garantir a eficácia e a segurança a longo prazo, independentemente da via de administração eleita.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver quaisquer conflitos de interesse financeiros ou pessoais que possam ter influenciado de maneira inadequada o trabalho relatado neste manuscrito.

Disponibilidade dos dados

Os autores declaram que os dados de pesquisa estão contidos no próprio manuscrito.

Contribuições dos autores

Thiago de Sousa Siqueira (<https://orcid.org/0009-0001-4213-4264>): Conceptualization, Methodology, Supervision, Writing – Original Draft Preparation, Project Administration.

Hércules Kanaan Pereira Sousa (<https://orcid.org/0009-0000-8986-8102>): Formal Analysis, Investigation, Software, Visualization.

Gabriel Segrini Fidencio (<https://orcid.org/0009-0006-3173-3866>): Investigation, Data Curation, Validation, Writing – Review & Editing

Alexandre Patrício Vasconcelos Matos (<https://orcid.org/0009-0008-6431-8196>): Resources, Funding Acquisition, Writing – Review & Editing

Referencias

ABADILLA, K. A.; DOBS, A. S. Topical Testosterone Supplementation for the Treatment of Male Hypogonadism:. **Drugs**, [s. l.], v. 72, n. 12, p. 1591–1603, 2012.

ANAWALT, B. D.; BREMNER, W. J. Are intramuscular testosterone injections harmful?. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. 510–511, 2015.

AQUINO, K. E. D. *et al.* Terapia hormonal transdérmica na pós-menopausa e seus efeitos sobre o risco cardiovascular. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s. l.], v. 25, n. 9, p. e21544, 2025.

BORST, S. E.; YARROW, J. F. Injection of testosterone may be safer and more effective than transdermal administration for combating loss of muscle and bone in older men. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 308, n. 12, p. E1035–E1042, 2015.

ČEPONIS, J. *et al.* Testosterone Therapy: Transdermal Androgens. *In*: HOHL, A. (org.). **Testosterone**. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 225–235. Disponível em: https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-46086-4_11. Acesso em: 29 out. 2025.

CHEETHAM, T. C.; VANDENEEDEN, S. K.; JACOBSEN, S. J. Meta-Epidemiology of Testosterone's Risks and Benefits—Will We Ever Know the Answer?—Reply. **JAMA Internal Medicine**, [s. l.], v. 177, n. 9, p. 1392, 2017.

D'ARBO ALVES, M. L. Testosterone Replacement in Hypogonadic Men. **Journal of Medical - Clinical Research & Reviews**, [s. l.], v. 6, n. 6, 2022. Disponível em: <https://www.scivisionpub.com/pdfs/testosterone-replacement-in-hypogonadic-men-2323.pdf>. Acesso em: 29 out. 2025.

DIAS, B. A. *et al.* TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DOS EFEITOS CLÍNICOS E ADVERSOS. **Revista ft**, [s. l.], v. 29, n. 140, p. 31–32, 2024.

EL-KHATIB, F. M. *et al.* Comparative assessment of outcomes and adverse effects using two different intramuscular testosterone therapy regimens: 100 mg IM weekly or 200 mg IM biweekly. **International Journal of Impotence Research**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 558–563, 2022.

GALLEGOS, J. L. Testosterone replacement therapy for hypogonadism: A primer for primary care. **The Nurse Practitioner**, [s. l.], v. 49, n. 8, p. 21–27, 2024.

GIAGULLI, V. *et al.* Evidence-based Medicine Update on Testosterone Replacement Therapy (TRT) in Male Hypogonadism: Focus on New Formulations. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 17, n. 15, p. 1500–1511, 2011.

GOLDŠTAJN, M. Š. *et al.* Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, [s. l.], v. 307, n. 6, p. 1727–1745, 2022.

KABILAN, A. *et al.* Evaluation of the Efficacy of Transdermal and Injection Testosterone Therapy in Klinefelter Syndrome: A Real-Life Study. **Journal of the Endocrine Society**, [s. l.], v. 5, n. 6, p. bvab062, 2021.

KAZAHARI, H. *et al.* The Effectiveness and Safety of Testosterone Replacement Therapy in the Musculoskeletal System of Males with Hypogonadism: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Question**, [s. l.], v. 1, n. 3, p. 148–158, 2024.

KORNMANN, B. *et al.* Body Fat Content and Testosterone Pharmacokinetics Determine Gonadotropin Suppression After Intramuscular Injections of Testosterone Preparations in Normal Men. **Journal of Andrology**, [s. l.], v. 30, n. 5, p. 602–613, 2009.

KUZMENKO, A. V. *et al.* The effectiveness of different regimens of testosterone gel therapy in men with androgen deficiency. **Urology reports (St. - Petersburg)**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 57–60, 2020.

LEE, T.-W. *et al.* Effects of Testosterone Replacement Therapy on Muscle Strength in Older Men with Low to Low-Normal Testosterone Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Gerontology**, [s. l.], v. 69, n. 10, p. 1157–1166, 2023.

MCNICHOLAS, T. A. *et al.* A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. **BJU International**, [s. l.], v. 91, n. 1, p. 69–74, 2003.

PONCE, O. J. *et al.* The Efficacy and Adverse Events of Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 103, n. 5, p. 1745–1754, 2018.

RIZK, J.; SAHU, R.; DUTEIL, D. An overview on androgen-mediated actions in skeletal muscle and adipose tissue. **Steroids**, [s. l.], v. 199, p. 109306, 2023.

SAKAI, H.; IMAI, Y. Cell-specific functions of androgen receptor in skeletal muscles. **Endocrine Journal**, [s. l.], v. 71, n. 5, p. 437–445, 2024.

SOUSA, H. K. P. *et al.* Eficácia da testosterona injetável versus transdérmica no aumento de massa magra em homens adultos com baixa testosterona: uma revisão sistemática. [s. l.], 2025. Disponível em: <https://osf.io/n8gmp/>. Acesso em: 21 nov. 2025.

SHOSKES, J. J.; WILSON, M. K.; SPINNER, M. L. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. **Translational Andrology and Urology**, [s. l.], v. 5, n. 6, p. 834–843, 2016.

SKINNER, J. W. *et al.* Muscular responses to testosterone replacement vary by administration route: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 465–481, 2018.

UCHÔA, W. N.; CARVALHO, A. S. D. A COMPARAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE DIFERENTES FORMAS FARMACÊUTICAS DA TESTOSTERONA EM HOMENS.

Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 3611–3629, 2023.

UGO-NEFF, G.; RIZZOLO, D. Hypogonadism in men: Updates and treatments. **JAAPA**, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 28–34, 2022.

WANG, C. *et al.* Transdermal Testosterone Gel Improves Sexual Function, Mood, Muscle Strength, and Body Composition Parameters in Hypogonadal Men1. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 85, n. 8, p. 2839–2853, 2000.

WESTFIELD, G. *et al.* Short-Acting Testosterone: More Physiologic?. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 11, p. 572465, 2020.

ZENG, B. *et al.* The effect of different administrations of testosterone therapy on adverse prostate events: A Bayesian network meta-analysis. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 13, p. 1009900, 2022.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.