

DEFICIÊNCIA ANDROGÊNICA DO ENVELHECIMENTO MASCULINO

EDUARDO ANDRADE DIAS COUTINHO DE SOUZA

HELCE RIBEIRO JULIO JUNIOR

JOÃO LUIZ SCHIAVINI

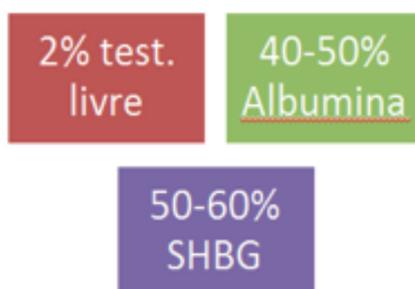
RONALDO DAMIÃO

INTRODUÇÃO

Deficiência androgênica do envelhecimento masculino, ou distúrbio androgênico do envelhecimento masculino, é uma condição caracterizada por níveis subnormais de testosterona, associado à disfunção erétil, diminuição da libido, diminuição da sensação de bem estar, redução da massa muscular e óssea, alterações do humor e anemia (Wu, 2010). A produção de testosterona diminui gradualmente a partir da terceira década de vida, cerca de 1 a 2% ao ano, podendo ou não gerar sintomas. Estima-se que aos 40 anos, 10% dos homens apresentarão esta condição e aos 70 anos, quase 50%. (Buvat J., 2010).

Devido ao fato desta condição estar relacionada a sintomas não específicos, seu diagnóstico torna-se bastante desafiador e deve-se sempre associar os sintomas com a alteração hormonal encontrada nos exames laboratoriais. Existe uma grande discussão a respeito do limite inferior do nível de testosterona total para considerarmos como hipogonadismo, neste capítulo utilizaremos 300ng/dl (Chueh K. S., 2012).

Conforme o envelhecimento há uma diminuição das células de Leydig, aumento da proteína de transporte de hormônios sexuais (SHBG) e diminuição da amplitude dos pulsos de GnRH. Este quadro leva a uma diminuição da testosterona total e da testosterona livre e biodisponível (quadro 1) (Morgenteler A., 2007).

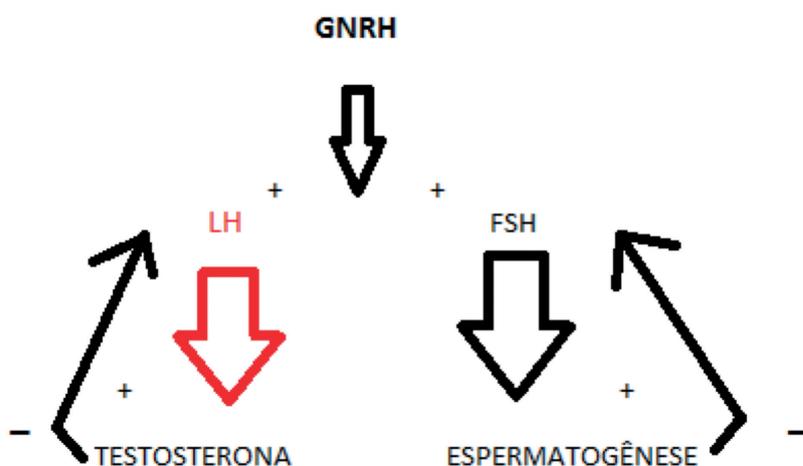


Quadro 1: Formas de ligação da testosterona. Testosterona biodisponível: livre + ligada à albumina (John J. McGill, 2012).

FISIOLOGIA HORMONAL: EIXO HIPOTÁLAMO-HÍPOFISE-GONADAL

Como já foi visto, hipogonadismo significa redução dos níveis de testosterona. Esta pode ser causada devido à falência testicular primária, também conhecida como hipogonadismo primário; ou devido à falência da produção ou secreção de hormônios que estimulam a produção testicular de testosterona, também conhecido como secundário ou central (Corona G., 2011).

O hipotálamo secreta de modo pulsátil o GNRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) que atua na hipófise estimulando a secreção de LH e FSH. Estes hormônios no testículo são responsáveis por estimular a secreção de testosterona e estimular a espermatogênese respectivamente. A testosterona é secretada pelas células de Leyding e a espermatogênese nas células de Sertoli. Quando existe a diminuição da secreção de LH e FSH, o hipogonadismo é hipogonadotrófico e quando existe a falência da produção testicular primária de testosterona, é considerado hipergonadotrófico, pois por feedback negativo ocorre aumento na secreção de LH e FSH (Corona G., 2011).



DIAGNÓSTICO

Nenhum ensaio clínico até o momento foi capaz de definir qual é a melhor medida da testosterona para o diagnóstico do hipogonadismo. A dúvida persiste se devemos utilizar a testosterona total, a livre ou a biodisponível. Por ser mais acessível e possuir menor custo, convencionou-se utilizar dosagem da testosterona total. Recomenda-se para diagnóstico do DAEM a dosagem da testosterona sérica no início da manhã (momento em que acontece o pico da testosterona). Caso a mesma esteja no limite ou diminuída, nova dosagem deve ser realizada algumas semanas após, incluindo a dosagem do LH, para diferenciar entre hipogonadismo primário e secundário (Tajar A., 2010). Recomenda-se também a dosagem de prolactina sérica, já que o prolactinoma pode ser o causador do hipogonadismo (Melmed S., 2011).

Deve-se ter em mente que DAEM é uma síndrome clínica, não dependente de valores rigorosos da dosagem de testosterona. Homens com níveis de testosterona abaixo de 300ng/dl são considerados hipogonádicos, aqueles com dosagem acima de 400ng/dl raramente o são e aqueles com testosterona entre 300-400ng/dl deve-se avaliar a clínica e as dosagens de testosterona livre e biodisponível (Wang C., 2009).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

DAEM é uma condição associada a inúmeros sintomas clínicos inespecíficos, dentre eles:

- ginecomastia
- diminuição dos pelos corporais
- fogachos
- diminuição da massa muscular
- diminuição da força
- anemia
- fadiga

- osteoporose
- aumento da gordura corporal
- depressão
- irritabilidade
- labilidade emocional
- diminuição da memória
- disfunção erétil
- diminuição da libido
- diminuição das ereções noturnas e matinais

Sintomas:

- Perda do interesse sexual
- Desconcentração
- Perda de memória
- Apatia e depressão
- Irritabilidade e insônia

Sinais:

- Mudança na proporção da gordura corporal
- Aumento de peso
- Diminuição da massa muscular
- Tendência à anemia
- Tendência à osteoporose
- Queda de pelos

Sintomas e sinais sexuais:

- Dificuldade de ereção
- Diminuem as ereções noturnas
- A ereção é menos rígida
- Reduz a lubrificação uretral pré-ejaculatória.
- O orgasmo é tardio e dura menos
- A ejaculação se retarda, é menos intensa e volumosa.
- Aumenta período refratário pós ereções

Morales et al. 2000

Schiavi, 1995 - Lewis, 1998

First Annual Andropause Consensus 2000 Meeting

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento desta condição patológica é retornar aos níveis de normalidade da testosterona naqueles pacientes com sintomas clínicos de DAEM e alteração laboratorial da mesma. Atualmente o tratamento proposto para o distúrbio androgênico do envelhecimento

masculino é feito através da reposição hormonal. Neste contexto, diversas vias de reposição podem ser prescritas: a via oral, a via injetável intramuscular e a via transdérmica, com gel ou líquido de aplicação axilar. (Zitzman M, 2007). Todas as vias de reposição sofrem críticas e apresentam benefícios, cabendo ao urologista a avaliação da melhor forma de tratamento, individualizada para cada paciente.

A- UNDECANOATO DE TESTOSTERONA

É a forma mais usada e segura para o tratamento via oral de pacientes hipogonádicos. Sua absorção depende da administração conjunta de comida gordurosa. Necessita ser utilizada 3 a 4 vezes ao dia e pode estar associada a absorção irregular de testosterona. Atualmente algumas destas medicações apresentam absorção linfática, fugindo do efeito de primeira passagem pelo fígado, diminuindo assim a hepatotoxicidade (Bassil N., 2009).

Este tipo de testosterona, denominada undecilato de Testosterona para diferenciar, também pode ser encontrada em apresentação própria para ser administrada por via intramuscular em intervalos de três meses, mantendo dosagem adequada de testosterona ao longo deste período. Tem, porém, como crítica o longo período de wash out caso apareça alguma complicação (Wang C., 2010).

B- CIPIONATO DE TESTOSTERONA E ENANTATO DE TESTOSTERONA

São conhecidas como testosterona de ação curta, com intervalos de administração de 2 a 3 semanas, por via intramuscular.

A desvantagem desta apresentação são as flutuações na dosagem de testosterona que podem acontecer e gerar complicações (Comhaire F. H., 2000).

C- TESTOSTERONA TRANSDÉRMICA

No Brasil está presente sob a forma de gel ou loção de aplicação axilar de uso diário. Mimetiza o ciclo circadiano de Testosterona ao longo de 24 horas, aproximando-se mais da normalidade e reduzindo a ocorrência de paraefeitos sistêmicos. Pode ter efeitos colaterais como irritação cutânea e absorção interpessoal, caso não se tome a devida precaução (Lakshaman K. M., 2009).

Com relação ao tratamento exposto acima, cabe um adendo importantíssimo:

ESTE TIPO TRATAMENTO NÃO DEVE SER REALIZADO EM PACIENTES QUE PRETENDAM ENGRAVIDAR SUAS PARCEIRAS, POIS OCORRERÁ A DESREGULAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO HIPOFISÁRIO GONADAL LEVANDO AO QUADRO DE INFERTILIDADE MASCULINA!

DAEM E INFERTILIDADE

A reposição androgênica em homens inférteis ou mesmo férteis que pretendam procriar, não deve ser feita com administração direta de Testosterona exógena. Neste tipo de paciente devem-se utilizar outros tipos de medicações. Abaixo citaremos duas:

- β HCG: é utilizado para substituir o LH e o FSH. Apresenta estrutura similar a estes hormônios e atua de maneira igual nos receptores das células de Leydig, estimulando a produção de testosterona. A dosagem recomendada é de 1500 a 2000 UI, 2 a 3 vezes na semana, por via intramuscular (Chee Kong Ho C., 2013). Ressalte-se que este tratamento não substitui a reposição hormonal e deve ser mantido enquanto o paciente desejar engravidar a parceira principalmente naqueles pacientes que, devido ao quadro de DAEM, apresentem alteração do espermograma.

- Citrato de clomifeno: é um composto antiestrogênico, que atua nos receptores de estrogênio e bloqueia o efeito de feedback negativo do mesmo no hipotálamo e na hipófise anterior. O resultado é o aumento da produção de GnRH. Trata-se de uma boa escolha para os pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico, principalmente. Sua dosagem pode variar de 25 a 50 mg via oral por dia ou em dias alternados (Chee Kong Ho C., 2013).

EFEITOS COLATERAIS

De maneira geral, a reposição de Testosterona feita de forma criteriosa resulta em poucos efeitos colaterais. Devemos observar principalmente o aumento do hematócrito que acontece especialmente durante o primeiro ano da reposição (Saad F., 2011). Inicialmente pode ocorrer também elevação discreta do PSA, porém sem significância.

CONTRAINDICAÇÕES

Durante muito tempo, a reposição hormonal foi vista com desconfiança por muitos médicos. Muitos tinham medo de iniciar reposição hormonal para determinados pacientes. Nos quadros abaixo listaremos as contraindicações relativas e absolutas para reposição hormonal (Rhoden E. L., 2004).



ACOMPANHAMENTO

Existem diversas maneiras de fazer o acompanhamento de pacientes durante a realização da reposição hormonal. Nós adotamos o acompanhamento trimestral no primeiro ano da reposição com dosagem de PSA, hematócrito e testosterona total, além de conversar com o paciente a respeito da melhora dos sintomas. Após o primeiro ano, pode-se realizar o acompanhamento anual destes pacientes, incluindo o toque retal. Densitometria óssea pode ser solicitada após o primeiro ano da reposição (Rhoden E. L., 2004).

CONTROVÉRSIAS EM REPOSIÇÃO HORMONAL

TERAPIA DE REPOSIÇÃO COM TESTOSTERONA (TRT) EM HOMENS TRATADOS PARA NEOPLASIA DE PRÓSTATA:

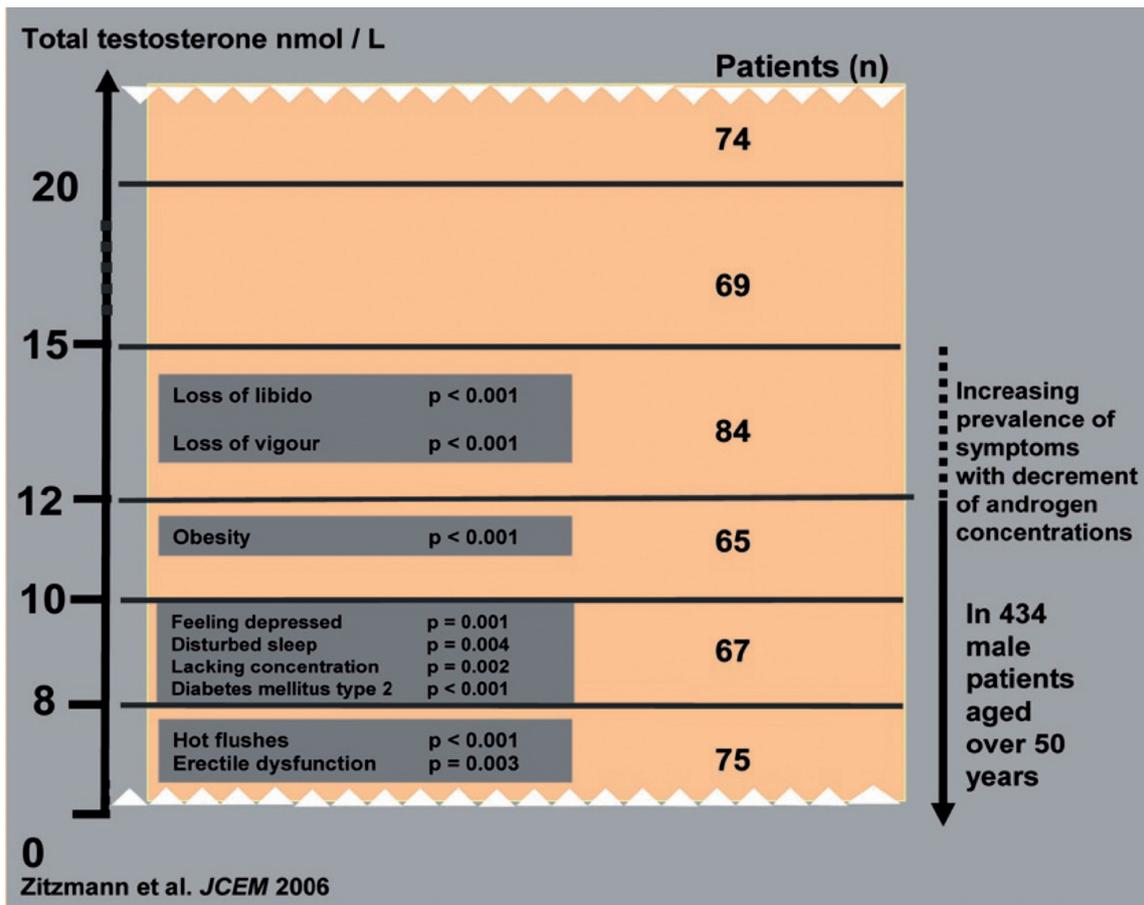
Numerosos trabalhos foram realizados sobre TRT em pacientes que foram submetidos a tratamento cirúrgico para neoplasia de próstata e a maior parte deles concluiu que TRT é segura nestes pacientes. Em 2009, Khera e colaboradores publicaram um trabalho que avaliaram 57 pacientes tratados cirurgicamente para neoplasia de próstata e com PSA indetectável submetidos à TRT. Não houve aumento dos níveis de PSA nestes pacientes e conseqüentemente concluíram que a TRT se mostrou segura. Kaufman e Graydon em 2004 reportaram uma série com sete pacientes submetidos à TRT após prostatectomia radical. Após 12 anos de tratamento nenhum caso de recidiva foi observado.

Em relação a reposição hormonal em pacientes submetidos a radioterapia e braquiterapia, existem ainda controvérsias, porém as séries publicadas até o momento também demonstram segurança para realização de TRT nestes pacientes.

Nos pacientes com neoplasia de próstata não tratada, a reposição hormonal é extremamente controversa. As informações existentes na literatura são extremamente limitadas e vem aumentando na medida em que os trabalhos com neoplasia de próstata em vigilância ativa estão aumentando. Em abril de 2011, Morgentaler e colaboradores publicaram um trabalho no qual avaliaram treze pacientes com sintomas de DAEM e que estavam realizando vigilância ativa para neoplasia de próstata. Estes pacientes foram submetidos à reposição hormonal por pelo menos 12 meses e como não houve casos de progressão definitiva da neoplasia de próstata. Todos os pacientes apresentaram melhora dos sintomas de DAEM (Morgentaler A., 2011).

TRT EM PACIENTES COM APNÉIA DO SONO

Esta é uma síndrome caracterizada pela obstrução das vias aéreas superiores, com sintomas de intensidade variável, que acomete 5 a 7% da população adulta masculina. Estudos demonstram que a apneia do sono pode estar relacionada à diminuição da secreção de testosterona (Vidal A. H., 2001). Como o objetivo da TRT é restabelecer os níveis normais de testosterona, em pacientes realizando tratamento para apneia do sono, não existe piora do quadro com a terapia de reposição (Liu P. Y., 2007).



CONCLUSÃO

O Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino é uma condição que, embora não afete a todos os homens, acomete uma parcela significativa destes e acarreta desconforto progressivamente intenso, risco progressivo de agravamento de doenças comuns nas idades mais avançadas e grande sofrimento aos homens atingidos.

Seu diagnóstico requer a associação dos sintomas clínicos aos achados laboratoriais característicos. O tratamento deve ser criteriosamente administrado, com as várias opções disponíveis no mercado e resulta no rápido retorno dos homens hipogonádicos ao estado de eugonadismo comum à população geral masculina, trazendo a normalização do seu bem estar, concentração, memória, dinamismo, relacionamento e atividade sexual, assim como recuperação da força e massa musculares, preservação da mineralização óssea, redução da obesidade, proteção cardiovascular e melhor controle da glicemia, além de melhor resposta aos antidepressivos. É o resgate à normalidade.

REFERÊNCIAS

1. Bashin S., Bremner W. J. Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Jan; 82(1):3-8.
2. Bassil N., Alkaade S., Morley J. E. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009 Jun;5(3):427-48.
3. Buvat J., Maggi M., Gooren L., Guay A. T., Kaufman J. M., Morgenteler A., Schulman C., Tan H. M., Torres L. O., Yassin A., Zitzmann M. Endocrine Aspects of Male Sexual Dysfunctions. *J Sex Med* 2010;7:1627-1656.
4. Chueh K. S., Huang S. P., Lee Y. C., et al. The Comparison of the aging male (ADAM) questionnaire to detect androgen deficiency in middle-aged men. *J Androl* 2012.
5. Comhaire F. H. Andropause: hormone replacement therapy in the aging male. *Eur Urol* 2000 Dec;38(6):655-62.
6. Corona G., Rastrelli G., Forti G., Maggi M., Update in testosterone therapy for men, *J Sex Med* 2011;
7. Ho C. C. K. et. al; Treatment Of The Hypogonadal Infertile Male - A Review, *Sex Med Rev* 2013; 1:42-49.
8. Lakshaman K. M., Bassaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging* 2009; 4:397-412.
9. Liu P. Y., Yee B. J., Phillips C. L., Grunstein R. R. Sleep Apnea and Neuroendocrine Function. *Sleep Med Clin* 2007;2007;2:225-36.
10. McGill J. J., Shoskes D. A., Sabanegh E. S. Androgen deficiency in older men: Indications, advantages, and pitfalls of testosterone replacement therapy, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol 79 number 11 ,2012.
11. Melmed S., Casanueva F. F., Hoffman A. R., et al; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia:an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273-288.
12. Morgenteler A., Testosterone Replacement therapy and prostate cancer. *Urol, Clin North Am* 2007;34:555-63.
13. Morgenteler A., Lipshultz L. I., Bennett R., Sweeney M., Avila D. Jr, Khera M. Testosterone Therapy In Men With Untreated Prostate Cancer. *J Urol.* 2011 Apr;185(4):1256-60.
14. Rhoden E. I., Morgentaler A. Risks Of Testosterone-Replacement Therapy And Recommendations Of Monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-92.
15. Saad F., Aversa A., Isidori A. M., et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011 Nov;165(5):675-85.

16. Swerdloff R. S., Wang C. Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. *J Endocrinol Invest* 2005;28(3 Suppl):112-6.
17. Tajar A., Forti G., O'Neill T. W., et al; EMAS group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European male ageing study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1810-1818.
18. Vidal A. H., Vaughn B. V. Testosterone Levels In Sleep Related Breathing Disorders. *Sleep* 2001;24:A297-8.
19. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R. et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl* 2009; 30:1-9.
20. Wang C., Harnett M., Dobs A., et al. Pharmacokinetics and safety of long acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: An 84-week phase III clinical trial. *J Androl* 2010.
21. Wu, Tajar A., Beynon M., et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Eng. J Med* 2010 jul 8;363(2):123-35.
22. Zitzman M., Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007.

