

Terapêutica hormonal de substituição no homem

Testosterone replacement treatment in men

AF Lopes¹, L Duarte², C Santos³, F Malheiro⁴

¹ Interna do Internato Complementar de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo Hospital de Curry Cabral, EPE

² Assistente Hospitalar de Endocrinologia; Hospital da Luz

³ Assistente Hospitalar de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Hospital de Curry Cabral, EPE

⁴ Director de Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Hospital de Curry Cabral, EPE

Correspondência: Ana Filipa Lopes · Serviço de Endocrinologia do Hospital de Curry Cabral · Rua da Beneficência nº8 · 1069-639 LIS-BOA · pipinhalopes@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 17/10/2010, revisto em 25/10/2010 e aceite para publicação em 10/12/2010.

RESUMO

O hipogonadismo é uma síndrome clínica com manifestações variáveis de acordo com a idade de apresentação. No adulto e no idoso é ainda muitas vezes subdiagnosticado porque a sintomatologia pode ser inespecífica e frustrante; no entanto o seu tratamento representa uma significativa melhoria da qualidade de vida destes indivíduos. A grande variedade de formulações de testosterona actualmente disponíveis veio permitir minimizar alguns dos efeitos indesejáveis previamente existentes. Mantêm-se, contudo, alguns efeitos secundários relacionados com a própria testosterona mas que, quando devidamente monitorizados, podem ser corrigidos em tempo útil.

PALAVRAS-CHAVE

Testosterona; Hipogonadismo; Terapêutica hormonal de substituição.

ABSTRACT

Hypogonadism is a clinical syndrome that manifests differently according to the age of presentation. It is still frequently underdiagnosed in adults and elder men because symptoms are sometimes inespecific, although hormonal treatment seems to bring these individuals an improvement in quality of life. The new testosterone formulations have allowed to reduce some of the previous undesirable effects; yet, side effects related to testosterone itself still exist but can be minimized when carefully monitored.

KEY-WORDS

Testosterone; Hypogonadism; Testosterone replacement therapy.

INTRODUÇÃO

Em 1894 Adolph Berthold descreveu pela primeira vez o comportamento dócil

dos galos capões, contrastando com o comportamento agressivo dos mesmos após a recolocação das gónadas na cavidade abdominal¹. Desde então a testosterona passou a

ter um papel reconhecido no desenvolvimento e comportamento masculinos. O hipogonadismo, síndrome clínica caracterizada por uma redução dos níveis de androgéneos, é uma doença frequente mas ainda muitas vezes subdiagnosticada. Tal facto torna-se ainda mais evidente no idoso, na medida em que a sintomatologia é frustrante e pode ser confundida com o natural “envelhecimento”^{2,3}. Além disso, à semelhança de outras endocrinopatias, baixos níveis hormonais provocam alterações metabólicas com consequências a curto e longo prazo. A instituição de terapêutica de substituição com testosterona no homem tem, por isso, vindo a aumentar. Esta revisão procura dar ênfase a uma terapêutica cuja relação custo-benefício parece ser favorável no que concerne à qualidade de vida, desenvolvimento e/ou manutenção dos caracteres sexuais masculinos e estado anabólico dos tecidos somáticos⁴.

SÍNTESE E METABOLISMO DA TESTOSTERONA

EIXO HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIO-GONADAL

Após a puberdade a testosterona é maioritariamente (95%) produzida no testículo pelas células de Leydig; apenas 5% advém da supra-renal após conversão de precursores androgénicos de baixa potência, tais como, a androstenediona e a dehidroepiandrosterona (DHEA). A secreção testicular é, por sua vez, regulada por mecanismos de retrocontrolo negativo e positivo que operam no eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal. A Hormona Libertadora de Gonadotropinas (GnRH) produzida pelo hipotálamo estimula a hipófise anterior a secretar Hormona Luteínica (LH); esta secreção faz-se de forma episódica e pulsátil com níveis basais entre os picos praticamente negligenciáveis preservando, desta forma, a

sensibilidade das células de Leydig à LH. Do mesmo modo, os picos de concentração são máximos nas primeiras horas após o acordar, e mínimos ao final do dia⁵. Ao actuar no testículo, a LH promove a mobilização e o transporte do colesterol, a transcrição génica e a activação de enzimas da via da esteroidogénese⁶. A hipófise anterior é igualmente responsável pela secreção de Hormona Estimuladora Follicular (Follicle-stimulating hormone- FSH), cuja acção nas células de Sertoli conduz à produção de Inibina b. Esta, por sua vez, suprime a FSH por um mecanismo clássico de retrocontrolo negativo; de facto, existe uma relação positiva entre os níveis de Inibina b e a espermatogénese/ proliferação das células de Sertoli; os níveis de Inibina b podem, por isso, ser utilizados como indicadores de espermatogénese⁶.

METABOLISMO DA TESTOSTERONA

Após a libertação testicular, a testosterona difunde-se através de um gradiente de concentração para a circulação e, em pequenas quantidades, para o sistema linfático e túbulos seminíferos. No sangue liga-se a proteínas de transporte, maioritariamente à albumina (54%) e à Globulina de ligação às Hormonas Sexuais (Sex hormone-binding globulin- SHBG) (44%); 1 a 2% circula livremente. A SHBG é uma glicoproteína com grande afinidade para a testosterona e cuja síntese se faz a nível hepático; os seus níveis são, por isso, influenciados pelo efeito de “primeira passagem” hepática de vários fármacos e por certas condições metabólicas (**Quadro I**)⁵.

A metabolização da testosterona permite a sua conversão em metabolitos biologicamente activos e em metabolitos conjugados que são excretados na urina e biles. Cerca de 4% da testosterona circulante é convertida em Dihidrotestostona (DHT) que tem uma potência androgénica 3 a 10 vezes superior, resultante da sua maior afinidade e mais efi-

QUADRO I: Condições que alteram os níveis de SHBG

<p>Níveis de SHBG diminuídos</p> <ul style="list-style-type: none"> • androgéneos, progestativos e glicocorticóides • obesidade moderada • síndrome nefrótica • hipotiroidismo • Diabetes <i>mellitus</i> • Acromegália
<p>Níveis de SHBG aumentados</p> <ul style="list-style-type: none"> • estrogéneos, levotiroxina e anticonvulsivantes • cirrose hepática • infecção VIH • hipertiroidismo • idoso

ciente activação do receptor dos androgéneos⁷. Esta conversão depende da enzima 5 α reductase, cuja origem em 2 genes diferentes (I e II), a distingue em 2 subtipos: o tipo 1 expresso no fígado, rim, pele e cérebro e o tipo 2 expresso fundamentalmente na próstata, mas também, na pele e fígado⁸.

Do mesmo modo, 0,2% da testosterona é convertida em estradiol, reacção catalizada pela enzima aromatase. No homem saudável, 80% do estradiol circulante resulta da aromatização extratesticular; este mecanismo parece ser fundamental para a actuação dos androgéneos em tecidos que expressam receptores para estrogéneos.

HIPOGONADISMO

DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA

O hipogonadismo é uma síndrome clínica caracterizada por uma falência testicular e, como tal, por um défice de androgéneos e de espermatogénese. De acordo com a sua etiopatogenia classifica-se em primário (disfunção gonadal) ou secundário (disfunção hipotalâmica-hipofisária)⁹. Ambas cursam com níveis diminuídos de testosterona mas as gonadotropinas estão elevadas no primeiro caso, e com valores normais ou diminuídos no segundo; nalgumas situações podem coexistir os 2 mecanismos, com especial relevo para o idoso.

A prevalência do défice clássico de

androgéneos é cerca de 1:200 homens em idade adulta; no entanto a prevalência real pode ser superior porque a expressão clínica do défice de androgéneos é muitas vezes subdiagnosticada¹⁰. O caso particular do hipogonadismo no idoso, tem assumido um protagonismo crescente estando bem documentado nalguns estudos. O Baltimore Longitudinal Study of Aging demonstrou níveis baixos de testosterona (definidos por Testosterona Total <325 ng/dl) em 30% dos homens que se encontravam na década de setenta e em 50% dos homens na década de oitenta¹¹. Do mesmo modo, o Massachusetts Male Aging encontrou uma prevalência inicial de 6% que ascendeu a 12% após um seguimento de 7 a 10 anos^{12, 13}. Em ambos estudos o declínio médio dos níveis de testosterona foi de 1 a 2% por ano e, portanto, um número significativo de idosos tinha valores laboratoriais abaixo do limite inferior de referência para jovens eugonadais.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A secreção hormonal pelas células de Leydig é evidenciada sobretudo em 3 fases da vida masculina: no primeiro trimestre da vida intrauterina (coincidente com a diferenciação do tracto génito-urinário), na vida neonatal (de significado desconhecido) e na puberdade, o que permite desencadear a virilização⁵. Tal facto é determinante na variabilidade da apresentação clínica do hipogonadismo que reflecte, por um lado, a fase em que o défice de androgéneos se iniciou (pré ou pós pubertário) e, por outro, as diversas acções fisiológicas da testosterona (**Quadro II e IIA**). Estas, por sua vez, podem ser função directa da testosterona (acção no músculo, função sexual e espermatogénese) ou indirecta, através da DHT (acção na pele, couro cabeludo e próstata) e do estradiol (acção no osso, cérebro e lípidos)¹⁴. Assim sendo, o défice de androgéneos durante a vida fetal causa alterações da diferenciação sexual que compreendem, entre outras,

QUADRO II: Sinais e sintomas de hipogonadismo (adaptado de Nieschlag et Behre, 2000)

	Pré-pubertário	Pós-Pubertário
Osso	Proporções eunucóides; osteoporose	Diminuição da massa óssea; osteoporose
Laringe	Voz aguda	Inalterada
Pilosidade	Linha púbica horizontal	Alopecia
Pele	Ausência de acne; rugas	Atrofia, palidez, rugas
Medula óssea	Anemia	Anemia
Músculos	Subdesenvolvidos	Atrofia
Massa gorda	Aumento	Aumento
Pénis	Subdesenvolvido	Inalterado
Próstata	Subdesenvolvida	Atrofia
Espermatogénese	Ausente	Regressão
Esperma	Azoospermia ou diminuição do volume	Diminuição do volume
Libido	Ausente	Diminuída
Função sexual	Ausente	Disfunção eréctil

QUADRO IIA: Sintomas e sinais sugestivos de hipogonadismo no homem (adaptado de ES guidelines, 2010)

<p>A. Sinais e sintomas específicos Atraso no desenvolvimento pubertário; proporções eunucóides Diminuição da libido e da actividade sexual Diminuição do número de erecções espontâneas Mastalgia; ginecomastia Diminuição pilosa nas zonas androgeneo-dependentes Volume testicular diminuído (sobretudo <5ml) Infertilidade; oligo/azoospermia Perda de altura, fracturas patológicas, diminuição da densidade mineral óssea (DMO) Afrontamentos</p> <p>B. Sintomas e sinais inespecíficos Astenia, diminuição da auto-confiança Humor depressivo, ciclotímia Diminuição da memória e da concentração Insónia Anemia ligeira Diminuição da força muscular Aumento da massa gorda e do índice de massa corporal (IMC)</p>
--

ambiguidade genital, hipospadias, escroto bífido, criptorquidia e feminização. Na adolescência o hipogonadismo manifesta-se através de uma maturação sexual tardia ou incompleta. Por isso, nesta altura a avaliação seriada do volume testicular assume especial relevo; outros sinais de virilização incluem a alteração da voz, do peso, da musculatura e da distribuição pilosa. No adulto a sintomatologia é caracteristicamente inespecífica com letargia, astenia, alterações do humor, diminuição da libido e disfunção eréctil. Objectivamente pode existir

anemia, aumento da massa gorda e perda de massa óssea e muscular.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A suspeição clínica de hipogonadismo deve ser sempre confirmada laboratorialmente. A abordagem inicial com o intuito diagnóstico compreende uma avaliação da função testicular, com doseamentos de testosterona total (TT) e espermograma. Doseamentos ou cálculo de testosterona livre (TL) são aconselhados em caso de alterações da SHBG, com

especial relevo nas situações de obesidade e senescência⁶. Embora existindo opiniões contrárias^{15,16}, a Endocrine Society (ES) e a American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) continuam a categorizar o método de diálise de equilíbrio como o “estado de arte” para o doseamento da TL, aconselhando-o em detrimento dos métodos análogos como, por exemplo, o radioimunoensaio-RIA. Quanto à colheita das amostras, esta deve ser realizada por volta das 8 horas da manhã, coincidindo com o pico máximo hormonal; do mesmo modo devem ser realizadas 2 a 3 avaliações em dias diferentes, minimizando assim resultados falsos negativos⁵. Caso se confirme o hipogonadismo, o doseamento de LH e FSH deverá ser o passo seguinte. Assim, no hipogonadismo primário ou hipergonadotrófico os valores de LH e FSH estão aumentados, enquanto valores normais ou diminuídos das hormonas hipofisárias sugerem hipogonadismo secundário ou hipogonadotrófico. A investigação etiológica da disfunção hipotálamo-hipofisá-

ria pode subsequentemente ser complementada e orientada de acordo com a suspeição diagnóstica com doseamentos de prolactina (hiperprolactinemia), saturação do ferro (hemocromatose), outros doseamentos de função hipofisária, Ressonância Magnética (tumores), entre outros.

ETIOLOGIA

O quadro III resume as principais causas de hipogonadismo. As principais causas de hipogonadismo primário incluem a Síndrome de Klinefelter, criptorquidia, quimioterapia, radiação, trauma e orquidectomia e de hipogonadismo secundário, a hiperprolactinemia, doença crónica, drogas, perturbações alimentares e tumores pituitários¹⁷.

HIPOGONADISMO NO IDOSO

O défice de androgéneos no idoso tem tido um interesse crescente por parte da comunidade científica em paralelo com o

QUADRO III: Causas de hipogonadismo (adaptado de Sambul B. et al, 2008)

Hipogonadismo Hipogonadotrófico	
Estrutural	Estrutural
Idiopático Sem anosmia Sd Kallmann Sd eunucóide fértil Hipoplasia congénita da supra renal	Tumores Doenças infiltrativas Traumatismo craniano Apoplexia pituitária Irradiação craniana
Funcional	Funcional
Deficit GnRH associado a obesidade e atraso mental Sd Laurant-Moon-Biedl Sd Prader-Willi Associado a outros déficits hormonais	Dças sistémicas agudas e crónicas Malnutrição e obesidade Esteróides anabólicos, glicocorticóides, opiáceos
Hipogonadismo Hipergonadotrófico	
Estrutural	Estrutural
Criptorquida Varicocele Distrofia miotónica	Fármacos (agentes alquilantes) Doenças auto-ímmunes Infecções (orquite, HIV) Radiação Trauma Torção do testículo Toxinas
Funcional	Funcional
Sd Klinefelter Alterações da síntese de androgéneos Mutações do gene do receptor FSH	Dças sistémicas crónicas (cirrose, IRC, DM) Fármacos (glicocorticóides, Ketoconazol)

envelhecimento da população. Surge assim o conceito recente de “Late Onset Hypogonadism” (Hipogonadismo de aparecimento tardio) definido como uma síndrome clínica e bioquímica que se associa ao envelhecimento e caracterizado por sintomatologia típica devida a níveis baixos de testosterona¹⁸. Como previamente referido, a testosterona diminui de forma progressiva com a idade e esse declínio está dependente de vários factores, tais como, medicação, adiposidade e doença crónica¹⁹. Os mecanismos implicados parecem ser primários e secundários, entre os quais, hipofunção hipotálamo-hipofisária (com perda da amplitude, frequência e variação diurna da secreção de LH), aumento da SHBG (e consequentemente diminuição da testosterona livre, biologicamente activa)¹⁴ e diminuição da função testicular.

TERAPÊUTICA

A terapêutica do hipogonadismo passa pela administração exógena de testosterona ou pela indução endógena da sua produção. Assim, nos casos de hipogonadismo secundário pode-se recorrer a pulsos de GnRH e/ou à administração de gonadotropinas. No entanto, a principal indicação desta terapêutica é restaurar a fertilidade em indivíduos hipogonadotróficos através da iniciação e manutenção da espermatogénese^{20, 21}. Quanto à substituição hormonal com testosterona esta aplica-se tanto nos casos de défice primário como secundário.

RELAÇÃO RISCO-BENEFÍCIO

O início de terapêutica substitutiva com testosterona no jovem com hipogonadismo parece demonstrar vantagens claras. Entre estas incluem-se a melhoria da composição corporal (aumento da massa magra e diminuição da massa gorda), dos parâmetros psicológicos (aumento da libido, melhoria

da função sexual, energia e sensação de bem-estar) e da cognição²². De igual modo, verifica-se um aumento da densidade mineral óssea, embora não existam ainda ensaios para avaliação de risco de fracturas²³⁻²⁶. A subida do hematócrito é também evidente, sendo dose-dependente e mais notória no idoso²⁷. Alguns estudos mais recentes correlacionam o hipogonadismo com a síndrome metabólica, obesidade visceral, insulino-resistência e Diabetes mellitus tipo 2²⁸. Assim, por exemplo, níveis baixos de testosterona são mais frequentes em homens com DM2 do que em não diabéticos, independentemente do controlo glicémico, duração da diabetes, presença de complicações ou obesidade²⁹. De forma semelhante, o aumento de 1 desvio padrão no valor de testosterona total diminui o risco de síndrome metabólica em 57%³⁰. Quanto aos mecanismos implicados na diminuição da testosterona na síndrome metabólica, propõe-se uma baixa da secreção de testosterona pelas células de Leydig em consequência da insulino-resistência³¹ ou em consequência do excesso de leptina.

QUANDO TRATAR?

A American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e a Endocrine Society (ES) são claras em recomendar o início de terapêutica substitutiva no homem sintomático com défice clássico de androgénios (**quadro IIA**) contra indicando, no entanto, a sua utilização nos casos de:

- Carcinoma da próstata ou da mama;
- Nódulo prostático palpável; PSA total > 4 ng/ml; PSA total > 3ng/ml nos casos de risco elevado de neoplasia prostática ([http:// deb.uths-csa.edu/uRORiskCalc/Pages/calcs.jsp](http://deb.uths-csa.edu/uRORiskCalc/Pages/calcs.jsp));
- Hiperplasia benigna da próstata (se cálculo de risco da American Urological Association > 19:

http://prolieve.com/scoring_a.html)

- Eritrocitose (Htc > 50%); Síndrome da Apneia do sono não tratada;
- Insuficiência Cardíaca grave;
- Desejo de fertilidade;

Quanto ao início do tratamento no idoso e, pelo exposto anteriormente, as opiniões das principais Sociedades Científicas divergem quanto ao valor de testosterona que deve servir de base ao tratamento (**Quadro IV**). No entanto todas elas são consensuais em iniciar terapêutica numa base individual caso exista sintomatologia clínica.

QUADRO IV: Níveis hormonais aconselhados para iniciar o tratamento com testosterona no idoso com as formulações disponíveis

	Test. Total	Test. Livre
AACE* (2002)	< 200 ng/dl (eventual candidato)	
EAU/ ISA ** (2006)	< 231 ng/dl (8 nmol/L)	< 52 pg/mL (180 pmol/L)
ES *** (2010)	Sem recomendação inequívoca	Sem recomendação inequívoca

* American Association of Clinical Endocrinologists

** European Association of Urology/ International Society of Andrology

*** Endocrine Society

FORMAS DISPONÍVEIS DE TESTOSTERONA

A testosterona nativa é absorvida no intestino sendo posteriormente degradada muito rapidamente pelo fígado, o que impossibilita a manutenção de níveis séricos desejáveis. Ao longo do tempo foram, por isso, desenvolvidas alterações da molécula de base ou sistemas diferentes de administração exógena. As preparações actualmente disponíveis, mas nem todas comercializadas no mercado português, incluem:

- Preparações para administração oral;
- Preparações para administração intramuscular;
- Discos transdérmicos;
- Gel transdérmico;

- Dispositivos bucais;
- Implantes intradérmicos;

Preparações orais - A forma oral actualmente disponível em Portugal, o undecanoato de testosterona, tem uma absorção preferencial através do sistema linfático minimizando assim o efeito de primeira passagem hepático relacionado com a molécula original e a hepatotoxicidade relacionada com essa mesma molécula alquilada. Esta formulação deve, por isso, ser preferencialmente administrada após uma refeição gorda. No entanto, é frequente existir uma absorção irregular associada a intolerância gastrointestinal e ocasionando uma biodisponibilidade errática. Além disso a sua conversão faz-se preferencialmente em DHT podendo existir níveis subóptimos de estradiol³². A dose terapêutica recomendada é de 180-240 mg/dia dividida em 2 a 3 tomas³³. Noutros países estão também disponíveis a metiltestosterona alquilada e a fluoximesterona. As principais vantagens das formulações orais relacionam-se com a via de administração e a flexibilidade de dose. A actividade androgénica irregular, o efeito adverso no perfil lipídico (aumento do colesterol-LDL e diminuição do colesterol-HDL por ausência de aromatização destes fármacos) e a potencial hepatotoxicidade (quistos hemorrágicos, colestase e adenoma hepatocelular) incluem-se nos principais efeitos secundários²⁰.

Preparações intramusculares - A injeção intramuscular foi até recentemente preferida por ser uma forma segura e de baixo custo de administração de testosterona; além disso a esterificação molecular do grupo 17, hidroxil aumenta a lipossolubilidade destas moléculas permitindo fabricar formulações de longa duração (depot), cujo efeito aumenta proporcionalmente ao tamanho da cadeia esterificada³⁴. Assim, os esteris primeiramente comercializados, o cipionato (não disponível em Portugal) e o enantato de testosterona podem ser admi-

nistrados em intervalos de 2 semanas. No entanto, há uma associação frequente com níveis suprafisiológicos 1 a 2 dias após a injeção e subfisiológicos no final deste intervalo. Para ultrapassar esta flutuação foi feita a tentativa de misturar ésteres mas aparentemente sem sucesso³⁴. Mais recentemente foi desenvolvido o undecanoato IM de acção prolongada que pode ser administrado a intervalos de 12 semanas. Parece, por isso, ser uma boa opção no jovem com hipogonadismo mas deverá ser usado com cuidado no idoso pela dificuldade na suspensão da sua actividade plasmática, no caso de aparecimento de efeitos secundários³⁵.

Discos transdérmicos - A via transdérmica de administração de testosterona surgiu pela primeira vez em 1994 com o lançamento de discos escrotais; no entanto, esta formulação não se encontra comercializada em diversos Países (entre os quais Portugal e Estados Unidos da América). Os motivos essenciais parecem ser a necessidade de efectuar tricotomia local e a libertação de níveis superiores aos desejados de DHT (devido à presença da actividade da 5 reductase na pele escrotal) causando controvérsia quanto à possibilidade de desenvolver carcinoma prostático³⁶. Foram, por isso, desenvolvidos discos transdérmicos que podem ser aplicados nos membros, abdómen ou anca. Atingem o pico máximo de acção 4 a 6 horas após a aplicação e têm uma duração de 18 a 20 horas. A sua colocação deve ser efectuada ao deitar mimetizando, assim, o ciclo circadiano da testosterona. As reacções dérmicas locais associadas a eritema, prurido e formações de bolhas limitam o seu uso; são, por isso, aconselhadas a rotação regular dos discos e a aplicação tópica de corticóide em caso de dermatite³⁷.

Gel transdérmico - As formulações sobre a forma de gel contêm 1% de testoste-

rona, libertam níveis estáveis de testosterona e estão menos frequentemente associadas a irritações cutâneas. O gel deve ser aplicado no dorso ou braços evitando o contacto com água nas 6 horas subsequentes. Do mesmo modo, deve ser acautelada a transferência do gel através do contacto cutâneo.

Dispositivos bucais - Em 2003 foi aprovada a comercialização nos EUA de dispositivos bucais que aderem à gengiva e cuja substituição deve ser realizada a cada 12 a 14 horas. A absorção sistémica na cavidade oral é feita através da veia cava superior fazendo assim um bypass e evitando o efeito de primeira passagem hepática. As concentrações séricas atingidas são semelhantes às do gel transdérmico a 1%. No entanto, a sensação de corpo estranho e a possibilidade de se deslocarem dificulta o seu uso nalguns homens.

Implantes intradérmicos - Esta é a forma mais antiga de comercialização de testosterona em que um implante é colocado na região subcutânea com a duração de 4 a 6 meses. No entanto é necessária uma pequena cirurgia e existe o risco de extorsão³⁸, o que torna esta forma pouco popular e apenas comercializada em alguns países.

MONITORIZAÇÃO

MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA

O objectivo primário da terapêutica com testosterona é restabelecer a sensação de bem-estar, a libido, manter a virilização, otimizar a massa óssea e eventualmente diminuir o risco cardiovascular. A ES estabelece regras claras quanto à altura certa para monitorizar a terapêutica, de acordo com as formulações iniciadas (**Quadro V**). O primeiro doseamento laboratorial deverá ser realizado 3 a 6 meses após o início da subs-

QUADRO V: Monitorização terapêutica da testosterona de acordo com as formulações disponíveis

Formulação	Dose	Periodicidade	Controlo terapêutico
Enantato/ cipionato IM	250 mg	2-3 semanas	A meio de 2 injeções
Discos transdérmicos	5-10 mg	diário	3-12h após aplicação
Adesivo bucal	30 mg	2 x dia	Imediatamente antes ou após aplicação
Gel transdérmico	5-10 g	diário	Em qualquer altura, após 1ª semana de aplicação
Implante	variável	variável	No final do intervalo de dose
Undecanoato oral	40-80 mg	2-3 x dia	3 a 5h após a toma
Undecanoato injectável	1000 mg	Após 6 sem e depois cada 10-14 sem	Imediatamente antes da injeção seguinte

tuição e, depois, anualmente. O objectivo é atingir níveis normais (a meio dos limites definidos) de testosterona plasmática.

EFEITOS SECUNDÁRIOS

Os efeitos secundários podem ser específicos da formulação em causa, ou podem dever-se à própria testosterona. No primeiro caso é disso exemplo a irritação cutânea causada pelos discos transdérmicos, e que pode ser minimizada pela aplicação de um corticóide tópico³⁹. Por sua vez, os ésteres injectáveis de testosterona podem cursar com flutuações do humor e da libido e, raramente, com tosse após a injeção.

Outras acções da testosterona, embora não possam ser interpretadas como efeitos secundários são, por si só, indesejáveis. É o caso do aparecimento de acne, ginecomastia ou agressividade comportamental, sobretudo no adolescente. O excesso de testosterona pode igualmente cursar com o fecho prematuro das epífises na criança.

Podem surgir eritrocitose e agravamento de uma síndrome de apneia do sono; a ES aconselha a interrupção da terapêutica se o hematócrito for superior a 54% até normalização para um nível de segurança.

Também o volume prostático e o nível de Antígeno Específico da Próstata (PSA) aumentam em resposta à testosterona. Alguns homens podem evidenciar um agravamento de queixas urinárias obstrutivas. Quanto à existência de uma associação entre a terapêutica com testosterona e o

cancro da próstata, os dados parecem demonstrar um risco semelhante ao de doentes não tratados: uma meta-análise de estudos prospectivos sobre terapêutica de substituição com testosterona revelou apenas cinco casos de carcinoma prostático (CaP) em 461 homens tratados (1,1%), seguidos por um período de seis a 36 meses. (40). Do mesmo modo, Shabsigh et al.⁴¹ numa revisão sistemática da Medline não encontraram aumento do risco de CaP nem progressão de lesão de alto grau para CaP em homens hipogonádicos tratados com testosterona; esta terapêutica pareceu também ser segura em homens tratados para CaP com intenção curativa. No entanto, dada a falta de estudos prospectivos e dirigidos para esta problemática, as principais sociedades continuam a contra-indicar a terapêutica substitutiva em caso de CaP e uma vigilância atenta nos indivíduos sob testosterona. Assim, e de acordo com a ES deverá ser obtida ajuda urológica se idade > 40 anos e PSA basal > 0,6 ng/ml; PSA > 1,4 ng/ml no período de um ano ou velocidade de crescimento do PSA > 0,4 ng/ml/ano após 6 meses do início da terapêutica, ou se existir um nódulo palpável ao toque rectal.

CONCLUSÃO

O défice de testosterona associa-se a uma multiplicidade de sintomas afectando diversos órgãos. Embora os benefícios da terapêutica com testosterona estejam com-

provados no jovem e no adulto, no idoso ainda não existem dados suficientes para provar a eficácia em todos os parâmetros. Espera-se para breve o início de um ensaio (*T trial*) nestes indivíduos onde se esperam conclusões quanto à sexualidade, vitalidade, função muscular, cognição e doença coronária. Até lá as principais sociedades científicas mantêm a indicação para tratar indivíduos apenas sintomáticos e com níveis de testosterona baixos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical uses of testosterone. Em: Nieschlag E, Behre HM. Testosterone: Action, Deficiency, Substitution, 2nd ed. Berlin: Springer; 1998.
2. Bahsin S, Jameson JL. Disorders of the testes and male reproductive system. Em: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed., vol II. New York, NY: McGraw-Hill; 2005: 2185-97.
3. Morales A, Heaton JP, Carson CC III. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol* 2000; 163: 705-12.
4. Handelsman DJ. Androgen action and pharmacologic uses. Em: DeGroot LJ. Endocrinology, 4th ed., 2001: 2232-2242.
5. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes F, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS. Endocrine Society Guidelines: Testosterone therapy in adult Male with Androgen Deficiency Syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2536-2559.
6. Molina P. Male reproductive system. In: Patricia E. Molina. Endocrine Physiology, 2th ed., 2006:181-206.
7. Kumar N, Crozat A, Li F, et al: 7 alpha-methyl-19-nortestosterone, a synthetic androgen with high potency: structure-activity comparisons with other androgens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 71:213-222.
8. Russell DW, Wilson JD: Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 25-61.
9. Nieschlag E, Behre H, Bouchard P, Corrales J, Jones T, Stalla G, Webb S, Wu F. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 409-419.
10. Handelsman D, Zajac J, Androgen deficiency and replacement therapy in men. *Med J Aust* 2004; 180 (10): 529-535.
11. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:724-731.
12. Feldman HA, Longcope C, Derby Ca, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged

- men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 86: 724-731.
13. Bhasin S, Buckwalter JG. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. *J Androl* 2001; 22: 718-731.
 14. Bhasin S. Regulation and physiology of testosterone secretion. *Med Clin North Am* 2006; 90 (Suppl 1): 8-13.
 15. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 28-31.
 16. Rosner W, Auchus R, Azziz R, Sluss P, Raff H. Utility, limitations and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (2): 405-413.
 17. Bhasin S. Testicular disorders. Em: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K et al. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Saunders Elsevier; 2008: 646-701.
 18. Nieschlag E, Behre H, Gooren L et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *J Androl* 2006; 27: 135-137.
 19. Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E, Roger M, Saint- Paul M, Nahoul K, Papoz L. The influence of aging on plasma sex hormones in men: the Telecom Study. *Am J Epidemiol*; 1992 135:783-791.
 20. Petak S, Nankin H, Spark R et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients-2002 update. *Endoc Pract* 2002; 8 (6): 440-456.
 21. Aulitzky W, Frick J, Galvan G. Pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 1998; 50: 480-486.
 - (22. Matsmoto AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: 76-99.
 23. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2386-2390.
 24. Zitzmann M, Rolf C, Brune M, Vieth V, Nieschlag E. Monitoring bone density in hypogonadal men by quantitative phalangeal ultrasound. *Bone* 2002; 31: 422-429
 25. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4358-4365.
 26. Benito M, Vasilic B, Wehrli FW et al. Effect of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1785-1791.
 27. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R et al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 678-688.
 28. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in non-obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:843-850.
 29. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5462-5468.
 30. Muller M, Gobbee DE, den Tonkelaar I et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2618-23.
 31. Rolf C, Knie U, Lemnitz G, Nieschlag E. Interpersonal testosterone transfer after topical application of a newly developed testosterone gel preparation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 56:637.
 32. Fabbri A, Isidori AM, Giannetta E, Lenzi A. Testosterone treatment to mimic hormone physiology in androgen replacement therapy: a view on testosterone gel and other preparations available. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7 (7): 1093-1106.
 33. Gooren L. A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl* 1994; 15 (3): 212-215.
 34. Beg S, Al-Khoury, Cunningham G. Testosterone replacement in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 364-370.
 35. von Eckardstein S, Nieschlag E. Treatment of

- male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study. *J Androl* 2002; 23, 419-425.
36. Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. Long term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7-10 years. *Clin Endocrinol* 1999; 50 (5): 629-635.
 37. Wilson DE, Kaidbey K, Boike SC, Jorkasky DK. Use of topical corticosteroids pretreatment to reduce the incidence and severity of skin reactions associated with testosterone transdermal therapy. *Clin Ther* 1998; 20: 299-306.
 38. Handelsman DJ, Mackey MA, Howe C, Turner L, Conway AJ. An analysis of testosterone implants for androgen replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1997; 47, 311-316.
 39. Rolf C, Knie U, Lemnitz G, Nieschlag E. Interpersonal testosterone transfer after topical application of a newly developed testosterone gel preparation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:637.
 40. Rhoden E, Averbeck M. Câncer de próstata e testosterona: riscos e controvérsias. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53/8, 956-962.
 41. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res.* 2009; 21: 9-23.