

# Deficiência Androgênica no Envelhecimento Masculino (DAEM)

## *Androgen Decline in Ageing Male*

**CARLOS EURICO DORNELLES CAIROLI** – Membro do Serviço de Urologia do HSL-PUCRS. Responsável pela Unidade de Andrologia do HSL-PUCRS.

✉ Endereço para correspondência:  
**Carlos Eurico Dornelles Cairoli**  
 Rua Tomáz Gonzaga  
 91340-480 – Porto Alegre, RS – Brasil  
 Fone: (51) 3228-1900 / 3339-1211  
 ✉ ccairole@terra.com.br

### **I**NTRODUÇÃO

A menopausa é uma condição com uma etiologia fisiopatológica provada que leva algumas mulheres a apresentarem sintomas desagradáveis e perda de massa óssea durante os anos. Não existe um processo análogo no homem. Entretanto, o termo *andropausa* vem sendo cada vez mais usado para descrever uma coleção de sintomas, incluindo perda de energia, depressão, diminuição da libido e disfunção erétil que ocorrem no homem idoso e de meia-idade com um nível de testosterona abaixo do normal. O termo *andropausa*, assim como *menopausa*, implica um estado de deficiência hormonal secundária a uma falência gonadal, no entanto a similaridade dos termos tende a dar ao termo *andropausa* uma credibilidade ainda não provada.

Tem sido reconhecido por vários anos que o processo de envelhecimento do homem é associado com o declínio progressivo na produção androgênica. Só recentemente, no entanto, um significativo interesse foi desenvolvido em torno da importância do problema, que é conhecido como climatério masculino, andropausa, declínio androgênico no homem que envelhece (*Androgen Decline in the Aging Male* – ADAM), ou, mais apropriadamente, deficiência androgênica no envelhecimento masculino (DAEM). O termo *andropausa* é biologicamente errado e clinicamente inapropriado, mas trans-

mite adequadamente o conceito de mudanças emocionais e físicas que, embora relacionadas ao envelhecimento, são em geral também associadas com alterações hormonais significativas. A impropriedade do termo é baseada no fato de que na mulher o ciclo reprodutivo, invariavelmente, termina com a falência ovariana (menopausa). No homem, esse processo não é universal e quando ocorre é normalmente insidioso em suas manifestações clínicas. Isso tem levado à tendência de ignorar a síndrome como um resultado inevitável e intratável no processo do envelhecimento. Por causa da simplicidade desta revisão, os autores utilizarão os termos *DAEM* e *andropausa* para denotar as alterações hormonais globais associadas ao envelhecimento. Entretanto, esses nomes transmitem a impressão de que somente alterações no nível dos hormônios sexuais são associadas com a idade avançada, que não é o caso. Outros hormônios são também afetados e as manifestações das suas deficiências são difíceis de separar dos estados puramente hipogonádicos associados ao envelhecimento.

Durante a vida adulta, todas as funções fisiológicas declinam gradualmente. Existe uma diminuição na capacidade de síntese protéica, na função imunológica, na força, massa muscular e densidade mineral óssea. A perda da força e da massa muscular é um dos fatores mais limitantes que determina a perda de uma vida

independente e de um estado de fragilidade física (4).

Uma parte desse processo de envelhecimento que afeta a composição corporal possivelmente está relacionada a modificações ocorridas no sistema endócrino (5=4).

Mudanças ocorridas na atividade do eixo hipotálamo-hipofisiário-gonadal, nos homens, ocorre de maneira mais sutil e gradual. Há uma queda nos níveis de testosterona sérica total e livre. Esta *andropausa* é caracterizada por uma diminuição nos números das células Leydig testiculares e na sua capacidade secretora.

As alterações associadas ao declínio de testosterona ocorrem lenta e sutilmente de forma que cerca de 60% dos homens saudáveis aos 65 anos têm níveis de testosterona livre abaixo dos níveis normais para homens de 30 a 35 anos. Uma grande parcela da população de homens saudáveis mostrou um importante aumento da incidência de impotência, chegando a 50% aos 60-70 anos (42=4). Apesar de isso ocorrer na mesma época do declínio da testosterona, nenhum fator causal foi estabelecido até o momento.

A testosterona é há muito conhecida pelos seus efeitos anabolizantes. Não se sabe, no entanto, se o declínio da força e massa muscular está relacionado à queda da paralela de testosterona. Por outro lado, sabe-se que a reposição com testosterona provocará uma melhora na fraqueza muscular e na massa óssea.

## **E**PIDEMIOLOGIA

A real prevalência da DAEM não é completamente conhecida, mas pode ser inferida através de projeções populacionais e o fato de que as doenças relacionadas ao envelhecimento vão aumentar significativamente na primeira metade do próximo século.

A população mundial dobrou entre 1950 e 1990, e irá dobrar novamente em 2025. Mais importante, enquanto em 1950 menos de 5% das pessoas tinham mais que 65 anos, em 2025 essa taxa será maior que 15% (1). A expectativa de vida média dos seres humanos é de 75 a 78 anos e deve aumentar para 85 anos nas próximas duas décadas. Logo, todas as aflições do envelhecimento irão aumentar dramaticamente durante a vida profissional de muitos dos urologistas em prática atualmente. É nossa responsabilidade ver o homem em envelhecimento sobre as uropatias obstrutivas, como a hiperplasia prostática benigna, incontinência, doenças malignas da próstata, bexiga, rim e disfunção erétil. O urologista é privilegiado para suspeitar, identificar e diagnosticar o homem velho hipogonádico. Se devemos tratá-lo é uma matéria de discussão, mas certamente nós somos os mais bem qualificados para identificar, apreciar e monitorar os mais sérios inconvenientes potenciais da suplementação hormonal na glândula prostática.

## **F**ISIOLOGIA

Na verdade, não existe uma andropausa no homem como existe a menopausa na mulher. As mudanças reprodutivas, que o idoso experimenta, ocorrem durante um longo período de tempo e são mais sutis do que as mudanças na função ovariana que ocorrem na mulher (quando da menopausa). Apesar de tudo, todos os componentes da testosterona sérica (livre, ligada a proteínas e total) declinam com o envelhecimento normal.

A função reprodutiva normal no homem depende da secreção intermi-

tente de LH e FSH pela hipófise sob a influência do GnRH (hormônio liberado pela gonadotrofina), que é secretado pelo hipotálamo. O LH estimula as células de Leydig a secretar testosterona, de forma pulsátil e num ritmo diurno de altos níveis pela manhã e baixos à noite (20/3). Em testículos intactos, o número de receptores de LH diminui após a administração de LH ou HCG. Essa *down regulation* no número de receptores está associada com uma responsividade diminuída (dessensibilização) a uma administração subsequente de LH. Esse mecanismo ainda não está completamente claro, mas a resposta diminuída pelas células de Leydig ao LH é componente crítico do sistema de controle intratesticular para regular a produção de testosterona. O FSH tem um papel indireto na esteroidogênese através da indução da maturação das células de Leydig em desenvolvimento e pelo aumento dos níveis de receptores de LH nessas células. A testosterona é metabolizada pela ação da 5- $\alpha$ -reductase para o androgênio biologicamente ativo, deidrotestosterona, e pela ação da aromatase em estradiol. A produção de testosterona é regulada pelo mecanismo de *feedback* negativo, que envolve o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio liberador de LH (LHRH), compondo o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal. Os hormônios gonadais têm efeitos inibitórios na secreção de LH e FSH. Apesar da testosterona, o maior produto secretado pelos testículos, ser o inibidor primário da secreção de LH no homem, outros produtos testiculares também inibem a secreção de LH. Existem fatores não-esteróides importantes na regulação do mecanismo de *feedback*. Eles são a inibina e a activina, que fazem um *feedback* negativo e positivo, respectivamente, na hipófise.

A ação da testosterona é primariamente androgênica e inclui a iniciação e manutenção da espermatogênese, a formação do fenótipo masculino durante a diferenciação sexual, a promoção da maturação sexual na puberdade e controlar a atividade e potência se-

xual. Também apresenta um efeito anabolizante, levando a um aumento da massa muscular. A grande maioria da testosterona (cerca de 80%) está ligada à globulina carregadora de hormônios sexuais (*sex-hormone-binding globulin* – SHBG). Uma parte menor está ligada à albumina e à globulina carregadora de cortisol. Somente 1 a 2% da testosterona total permanece livre, e é esta porção livre que apresenta importância biológica. Ainda não há um consenso sobre o que é biodisponível, mas em geral se considera a fração que não está ligada à SHBG como biologicamente ativa.

Nos homens existe um declínio progressivo nos níveis de testosterona com a idade, por uma diminuição da sua produção. Associado a esse processo existe um aumento nos níveis séricos de SHBG, o que acentua a diminuição da fração biodisponível de testosterona. Após os 50 anos os níveis de testosterona declinam em uma taxa de 1% ao ano. No entanto, isso não é um fenômeno constante: este hipogonadismo bioquímico é detectado em apenas 7% dos idosos do grupo com menos de 60 anos, aumentando para 60% dos idosos no grupo acima dos 60 anos de idade. Um fenômeno adicional associado ao envelhecimento é um achatamento no ritmo circadiano, levando a níveis estáveis e baixos durante as 24 horas do ciclo (47,79/1).

Existem múltiplas causas fisiológicas para a diminuição da produção de testosterona com o envelhecimento. Estudos sugerem que ocorra algum grau de falência testicular ao longo dos anos, um envelhecimento testicular (13/2). Existe uma diminuição no número das células de Leydig, disfunção na perfusão testicular e um aumento moderado nos níveis de LH. Contudo, existe evidência de que a diminuição nos níveis de testosterona não seja sempre de origem testicular; o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal também foi implicado. Existe uma perda do ritmo circadiano da testosterona sérica e uma sensibilidade aumentada ao *feedback* negativo dos hormônios sexuais na secreção da gonadotropina. Há uma dimi-

nuição na atividade das enzimas da via metabólica que governa a produção de testosterona, assim como uma diminuição na habilidade de aumentar a produção de testosterona em resposta a um aumento de estímulo pelas gonadotrofinas (30, 48,72/1). De fato, a diminuição dos níveis de testosterona é normalmente acompanhada de aumentos moderados nas gonadotrofinas (26, 45,71/1).

Não se sabe se o declínio de testosterona associado à idade é um evento universal. Quase todos os dados disponíveis na literatura são estudos com caucasianos com descendência européia; poucos dados se referem a outros grupos étnicos. Além disso, a variação dos níveis séricos de testosterona entre os indivíduos de uma determinada população pode variar muito. Existe uma grande variabilidade interindividual nos níveis de testosterona entre idosos saudáveis, e dessa forma, nem todos os idosos vão apresentar hipogonadismo com envelhecimento (2/3).

O eixo hipotálamo-hipófise-testículo é complexo, mas também interage com uma variedade de outros sistemas endócrinos. Anormalidades na produção desses hormônios são profundamente afetadas no envelhecimento. A mudança mais proeminente ocorre na supra-renal com a produção de seus dois hormônios androgênicos fracos, chamados deidroepiandrosterona e o sulfato de deidroepiandrosterona. Na verdade, seu declínio com a idade é mais previsível, constante e profundo que o da testosterona. No entanto, é importante dissipar a idéia de que as endocrinopatias no idoso ficam focadas estreitamente nos hormônios sexuais.

Melatonina, um produto da glândula pineal em resposta à hipoglicemia, também declina no homem velho, independente do estímulo. Desde que esse hormônio tem um papel crucial na regulação do biorritmo, incluindo primariamente o sono, seu declínio tem um papel maior nos distúrbios do sono frequentemente vistos nos idosos (característica também atribuída aos estados hipogonádicos) (3).

O hormônio do crescimento alcança seu pico de produção antes da puberdade, mas é requerido durante toda a vida. Ele diminui após a puberdade, mas também diminui marcadamente com a idade, a uma taxa de declínio de 14% por década (15c), e se encontra associado com a diminuição da massa muscular e força, densidade óssea, distribuição de pêlos e padrão de obesidade, todos também associados ao hipogonadismo (4, 5).

Os corticosteróides mudam pouco com a idade e o consenso é que o mesmo se aplica aos estrógenos no homem. Leptina, um hormônio relativamente recente descrito, produzido pelos adipócitos, pode compartilhar responsabilidades com os androgênios em manter a massa corporal sem gordura.

Entretanto, as duas mudanças clinicamente mais importantes na atividade endócrina durante o envelhecimento ocorrem no pâncreas e na tireóide. Cerca de 40% dos indivíduos entre 65-75 anos e 50% daqueles com mais de 80 anos têm intolerância à glicose ou apresentam *diabete mellitus*, quase a metade não diagnosticada (13=4). A disfunção tireoidiana se dá por uma queda de liberação hipofisária de TSH com uma diminuição da conversão periférica de T4 para T3, resultando numa discreta diminuição dos níveis de T3.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O hipogonadismo no homem adulto é a falência dos testículos a produzirem quantidades adequadas de testosterona, espermatozóides, ou ambos. O hipogonadismo pós-puberal é manifestado primariamente por infertilidade, anormalidades da função sexual (disfunção erétil e diminuição da libido), alterações de comportamento (irritabilidade, dificuldade de concentração, depressão) e perda de caracteres sexuais secundários (diminuição dos pêlos axilares e pubianos). Diminuições da massa e da força muscular e da densidade óssea também podem ocorrer. Na maioria das vezes o início

dos sintomas é insidioso, e muitas vezes é erroneamente atribuído a outros problemas médicos e psiquiátricos ou até ao envelhecimento por si só.

Em contraste com a menopausa, o processo da andropausa, ou DAEM, é, mais comumente, caracterizado por um início insidioso e uma progressão muito lenta. O quadro clínico pode ser facilmente atribuído a conseqüências naturais e indesejáveis do envelhecimento. A verdadeira andropausa é vista nos tratamentos ablativos, cirúrgico ou químico, do câncer avançado da próstata e nessa situação as manifestações são definidas mais claramente. Entretanto, um quadro similar, mas mais sutil, desenvolve-se em homens afetados pelo DAEM. A síndrome da andropausa, ou DAEM, é caracterizada por:

1. características facilmente reconhecidas de diminuição do desejo sexual e qualidade da ereção, particularmente a ereção noturna;
2. mudanças no humor, com diminuição concomitante na atividade intelectual, habilidade de orientação espacial, fadiga, depressão e irritabilidade;
3. diminuição da massa muscular corporal, com a associação da diminuição do volume muscular e força;
4. diminuição dos pêlos corporais e alterações na pele;
5. diminuição na densidade mineral óssea, resultando em osteoporose;
6. aumento da gordura visceral e sintomas vasomotores (2).

Essas manifestações não necessitam todas estar presentes para identificar a síndrome. Em suma, a severidade de uma ou mais delas, não necessariamente substitui a severidade das outras, nem nós ainda entendemos o não aparecimento dessas manifestações.

Quanto às funções reprodutivas, apesar de a fertilidade poder se manter no idoso, em geral, ocorrem mudanças na espermatogênese, incluindo uma diminuição da mobilidade, do volume ejaculado, da produção total de espermatozóides e um aumento do número das for-

mas inviáveis. Existe uma redução do número e da capacidade funcional das células de Sertoli com o avançar da idade. A função sexual sofre alterações significativas, como diminuição da libido, diminuição na frequência de ereções matutinas, redução da sensibilidade peniana e uma redução da capacidade erétil (demora, menor rigidez e dificuldade de sustentar) (4/6/35-3). Existe também uma diminuição ou ausência das secreções pré-ejaculatórias, redução da duração e intensidade do orgasmo e um aumento do período refratário. As ereções noturnas espontâneas durante o sono também estão prejudicadas no idoso com andropausa (39/42/44-3).

Um estudo dos padrões de sono foi realizado e se verificou que existe uma diminuição no número de episódios de REM e da latência de início do REM associada a baixos níveis de testosterona biodisponível (46-3).

As relações entre hormônios, envelhecimento e função cognitiva receberam muita atenção, como resultado dos estudos dos efeitos da reposição estrogênica na função cognitiva da mulher pós-menopáusicas. A cognição espacial (atenção espacial, percepção visual, identificação de objetos e memória visual) parece estar relacionada com os níveis de testosterona; estudos em homens que receberam suplementação com testosterona obtiveram melhora no desempenho em testes que avaliam a cognição espacial. A influência da diminuição de testosterona associada à idade no humor dos homens idosos não foi ainda bem estudada. A reposição hormonal mostrou ser eficaz na melhora do humor em alguns estudos (43/66-3), mas não em outros (67/68-3).

O envelhecimento normal masculino está associado a um comprometimento ósteo-muscular. Ocorre uma diminuição da força e massa muscular associado a um aumento da gordura corporal central (1/2/5-3). Foi sugerido que a testosterona teria a habilidade de proteger o corpo contra a perda de massa muscular. Estudos demonstraram um benefício da suplementação com testosterona no aumento da

massa muscular, aliado a uma diminuição da massa de gordura (5/72/73-3). A incidência de fratura de bacia entre homens com mais de 65 anos é de 4-5/1000 (5). Osteoporose precoce é vista em homens hipogonádicos, e parece que a terapia de reposição com testosterona apresenta efeitos benéficos na densidade óssea do idoso.

Os achados de exame físico no idoso com andropausa via de regra são normais. Pode-se evidenciar apenas uma diminuição do tamanho dos testículos.

A Universidade de St. Louis, nos EUA, elaborou um questionário para *screening* da chamada "síndrome de diminuição de testosterona" (5=3). As perguntas são as seguintes:

1. Você tem diminuição do interesse sexual?
2. Você tem uma diminuição da energia?
3. Você sente uma diminuição na força e tônus muscular?
4. Você perdeu peso?
5. Você tem notado uma diminuição de prazer nas atividades diárias?
6. Você se sente triste ou desanimado?
7. As suas ereções estão mais fracas?
8. Você está dormindo após o jantar?
9. Você notou uma diminuição na sua habilidade para praticar esportes?
10. Você notou uma diminuição na sua performance no trabalho?

O conceito da "síndrome de deficiência de testosterona" introduz na psiquiatria uma consideração adicional na avaliação do homem de meia-idade e idoso com queixas de ansiedade, distúrbios do humor e distúrbios cognitivos. Esse questionário ajuda o psiquiatra a resolver o dilema entre sintomas primariamente psiquiátricos daqueles decorrentes da diminuição de testosterona sem realizar uma medida da testosterona sérica de rotina. Esta última seria impraticável pelo aumento de custo que iria provocar para a área da saúde. A sintomatologia do idoso deve ser avaliada através de uma boa história psicossocial, sexual, uso de medi-

cações, abuso de substâncias, e somente após uma dosagem de testosterona.

## DIAGNÓSTICO

Estabelecer a presença de hipogonadismo somente com base clínica é, na maioria das vezes, extremamente difícil. Dessa forma, no homem adulto, o hipogonadismo é diagnosticado com confirmação por exames laboratoriais na presença de sinais e sintomas que acompanham esta entidade (Tabela 1).

Um grande motivo de controvérsia existe a respeito dos valores das determinações hormonais na ausência de manifestações clínicas. Como mencionado previamente, o diagnóstico conclusivo de hipogonadismo adulto é difícil de se fazer em uma base puramente clínica e sempre requer uma confirmação bioquímica. Tem sido sugerido que a determinação sérica da testosterona total é suficiente para estudos de base. Tais argumentos também existem sobre a necessidade de medir a testosterona livre, o seu valor é questionado por causa da inconsistência inter e intralaboratorial. O resultado da testosterona livre, nesse momento, deve ser interpretado com cautela.

**Tabela 1** – Manifestações da deficiência de testosterona

Diminuição da libido
Disfunção erétil
Depressão e irritabilidade
Diminuição da massa e força muscular
Osteoporose

Existem dificuldades em estabelecer correlações clínicas e bioquímicas na avaliação da DAEM e existem três áreas que requerem maior elucidação:

1. Ainda não se sabe qual o nível de deficiência de testosterona em um homem idoso que é conclusivamente anormal, apesar de atualmente ser amplamente aceito que este nível é dois desvios-padrão abaixo do normal.

2. Em homens idosos pode haver respostas variáveis por parte dos órgãos-alvo (cérebro, osso, músculo e próstata) a determinados níveis de androgênios.
3. A resposta desses órgãos-alvo pode ser influenciada por diversos outros fatores endócrinos cuja exploração está somente sendo iniciada.

De qualquer forma, a recomendação atual é que em pacientes de risco ou suspeitados de hipogonadismo as seguintes investigações bioquímicas sejam realizadas:

1. Dosagem de testosterona sérica entre 8 e 11 da manhã. A melhor maneira de determinar o hipogonadismo é a medida da testosterona biodisponível (forma livre e forma ligada à albumina). Em homens acima de 50 anos os níveis de testosterona total podem ser enganosos pelas alterações na SHBG e o achatamento do ritmo circadiano (c). Uma amostra pela manhã é necessário pela presença do ritmo circadiano de liberação desse hormônio no homem, sendo os níveis maiores pela manhã e podendo cair para até 35% no final da tarde e noite (10-1). Visto que esse hormônio é secretado de forma pulsátil, uma medida única poderia não dar a avaliação adequada, o que não acontece usualmente. Normalmente é considerada como razoável para avaliação inicial (9/81-1).
2. Se a testosterona total inicial é baixa, esta deve ser repetida. Uma testosterona plasmática total menor que 7,0 uM/L (200 ng/dL) indica que o homem é hipogonádico, independente da idade, e uma investigação da causa de hipogonadismo deve ser realizada. Se o hipogonadismo é suspeitado clinicamente e o valor da testosterona total está próximo ao limite inferior da faixa de normalidade, a medida da testosterona livre (1-2% não ligada a nenhuma proteína plasmática) ou da fração não-ligada à SHBG (tes-

tosterona biodisponível) pode ser de grande utilidade.

3. Em alguns casos, um nível normal de testosterona total pode ocorrer com uma diminuição da testosterona livre ou biodisponível por uma elevação da SHBG. Isso ocorre principalmente com idade avançada, obesidade, hipertireoidismo e hepatopatia. Dada a falha de alguns testes para testosterona livre, a avaliação da testosterona biodisponível é provavelmente o melhor exame confirmatório. A testosterona biodisponível (a soma da testosterona livre com a ligada à albumina) é provavelmente o parâmetro mais confiável, contudo não é universalmente disponível e é o mais caro dos testes.

Se o nível de testosterona está claramente na faixa hipogonádica, é importante tentar determinar alguma causa etiológica para essa deficiência hormonal que não o envelhecimento. Inicialmente deve-se determinar se a causa é primária ou secundária, através da medida de LH e FSH. A determinação de outros hormônios depende do interesse do urologista nessa área. Encaminhar o paciente ao endocrinologista é também dependente do interesse do urologista em tratar e monitorar a condição. Apesar de as gonadotrofinas também serem secretadas da mesma maneira pulsátil, uma amostra simples de sangue normalmente é suficiente. Se os níveis de LH e FSH forem baixos ou limítrofes, as medidas podem ser repetidas em 2 a 3 amostras com 20 a 30 minutos de intervalo. Junto com as gonadotrofinas, os níveis de prolactina devem ser medidos porque a hiperprolactinemia pode levar ao hipogonadismo. Se o homem tem ginecomastia ou se suspeita de um tumor testicular deve-se obter uma dosagem de estradiol. Caso os exames sugerirem hipogonadismo secundário, deve-se proceder aos exames radiológicos com a RNM da hipófise.

Em indivíduos mais idosos, o diagnóstico preciso da deficiência de testosterona não é tão claramente delinea-

do. A sintomatologia em geral é mais sutil, e o diagnóstico definitivo de deficiência de testosterona é baseado então nos valores laboratoriais. No entanto, para essa faixa etária esses valores ainda não estão bem definidos. Se o nível sérico da testosterona total é menor que 7,0 uM/L, o idoso é claramente hipogonádico, e dessa forma a TRH deve ser considerada. Isso representa menos de 5% dos homens com mais de 60 anos. Na ausência de um consenso estabelecido, a maioria dos investigadores que estudam a TRH no idoso tem usado como limite inferior de normalidade para o adulto jovem para definir o nível que abaixo seria deficiência de testosterona no idoso (1). Quando essa definição utilizar os valores de testosterona total, a prevalência de deficiência de testosterona no idoso varia de 11 a 36% (77/3-1). Por outro lado, se utilizar a fração não-ligada à SHBG, cerca de 50% dos homens acima dos 60 anos podem ser deficientes em testosterona.

No idoso com níveis de testosterona dentro da faixa de normalidade (> 7,0 uM/L), uma avaliação detalhada para se descobrir a etiologia pode não ser necessária.

## **T** RATAMENTO DE REPOSIÇÃO HORMONAL

Apesar de a terapia de reposição hormonal (TRH) para as mulheres pós-menopáusicas ter sido estudada, discutida e praticada por anos, os distúrbios hipogonadais do homem adulto e a TRH para os homens têm recebido bem menos importância. Isso é manifesto tanto na prática clínica, quando os sintomas do hipogonadismo do homem adulto são comumente atribuíveis a outras causas, negados pelo paciente e não reconhecidos pelos médicos, e na pesquisa, quando poucos dados são encontrados sobre risco e benefícios da terapia de reposição androgênica por longos períodos. Acompanhando o processo de envelhecimento, ocorrem várias mudanças fisiológicas em órgãos e funções que poderiam ser influencia-

das pela reposição de testosterona. Entre elas está a diminuição da massa muscular, da força muscular, um aumento no índice de gordura corporal (particularmente intra-abdominal), uma diminuição da densidade óssea, com aumento da incidência de osteoporose com fraturas patológicas, decréscimo da libido e desempenho sexual.

Apesar de os dados que, a terapia de reposição através da testosterona em homens idosos com níveis séricos desse hormônio diminuído, em relação ao limite normal de adultos jovens, possa melhorar as massas ósseas, musculares e o humor (6,75=1), não se sabe a resposta individual de cada órgão-alvo em relação à dose de hormônio. O uso da testosterona para TRH para prevenir ou reverter a *andropausa* é um tópico que vem recebendo um crescente interesse.

Os principais objetivos do tratamento do homem idoso que experencia deficiência de testosterona são melhorar a libido e os aspectos psicológicos. A disfunção erétil em homens com mais de 50 anos é raramente causada por deficiência androgênica e não deve ser um dos objetivos da terapia com testosterona nessa faixa etária. Outros objetivos da terapia incluem preservar e melhorar a massa óssea no intuito de prevenir fraturas, melhorar a massa muscular, mantendo dessa forma o idoso independente (Tabela 2).

**Tabela 2** – Objetivos do tratamento de reposição hormonal na DAEM

Melhora da libido
Melhora da auto-estima e humor
Aumento da massa e da força muscular
Preservar a massa óssea e prevenir fraturas
Possivelmente diminuir o risco de doença cardiovascular

*Função sexual e humor:* Alguns estudos avaliaram os efeitos do aumento de testosterona em idosos com vários tipos de disfunção sexual. Em geral, homens com baixa libido mostraram melhora (12, 28, 49=1), enquanto que a disfunção erétil foi ocasionalmente

melhorada. Outros estudos mostraram a modificação do humor no idoso. Em um estudo cego controlado com placebo foi demonstrado um impacto positivo na terapia de reposição hormonal (40,74=1).

*Ossos:* A osteoporose é um problema que vem crescendo entre os homens, especialmente devido à medida que a expectativa de vida aumenta. Em homens idosos, baixos níveis de testosterona são fatores de risco para fratura de bacia com trauma mínimo (70=1). Estudos transversais e longitudinais mostraram que até mesmo idosos saudáveis apresentam perda de massa óssea com a idade (23,42=1). Várias pesquisas verificaram os efeitos da terapia com a testosterona em idosos, mostrando resultados consistentes, com aumento da densidade óssea mineral e diminuição da degradação óssea (34, 75, 76 = 1). Esse aumento na densidade mineral óssea foi da mesma magnitude vista em mulheres pós-menopáusicas submetidas à reposição estrogênica.

*Massa e força muscular:* Idosos saudáveis com níveis de testosterona diminuídos foram tratados com esse hormônio, sendo avaliadas sua força e composição corporal. Nesses estudos a reposição hormonal resultou em um aumento de 3-5% na massa corporal, predominantemente muscular. Ainda foi demonstrado aumento na força após reposição androgênica (78=1). Vários estudos demonstraram diminuição na gordura corporal, aumento na massa muscular ou ambos. A magnitude das mudanças da composição corporal nos idosos em comparação às mudanças nos jovens hipogonádicos submetidos à reposição com testosterona foi semelhante com relação à massa de gordura e menos dramática quanto à massa muscular (87, 88, 91c).

*Doença cardiovascular:* Em comparação com mulheres pré-menopáusicas, o homem tem uma maior incidência de doença cardiovascular e uma maior mortalidade por esse tipo de doença. Visto que isso se dá pelo efeito benéfico dos estrógenos nas mulheres, o possível papel dos androgênios

como deletérios não é conhecido. Os fatores de risco que podem estar relacionados aos esteróides sexuais são as lipoproteínas, o tônus vascular, as plaquetas e os fatores da coagulação. Não existem estudos que demonstrem alterações desses parâmetros na terapia com testosterona. A maioria dos estudos epidemiológicos tem mostrado baixo risco para doença cardiovascular relacionadas aos altos níveis séricos de testosterona. Androgênios não aromatizados, como esteróides orais, diminuem dramaticamente os níveis de HDL e aumentam os níveis de LDL, sendo relacionados com precipitantes de IAM e AVE em adultos e jovens. A testosterona, sendo um androgênio aromatizado, resulta em diminuição do LDL, enquanto praticamente não altera o impacto em LDL (3,75=1). Por outro lado, a testosterona tem a propriedade de aumentar a agregação plaquetária e a trombogenicidade (1=1).

Os três métodos disponíveis para a administração de testosterona são o injetável, o oral e o transdérmico (Tabela 3).

Os esteres injetáveis via intramuscular geralmente são de longa ação. Obtém concentração máxima após 72 horas de injeção e os níveis vão diminuindo durante 10-14 dias. Eles não simulam o ritmo circadiano normal da testosterona e apresentam o inconveniente da necessidade de injeção. Nos primeiros dias de tratamento, pelo aumento excessivo de testosterona, pode ocorrer ginecomastia.

Entre as preparações orais, a maioria sofre metabolização hepática e podem falhar no estabelecimento de níveis satisfatórios de androgênios. Os agentes metilada não sofrem essa rápida metabolização, mas essa forma não é recomendada por causa da sua absorção errática e potencial para toxicidade hepática. A hepatotoxicidade inclui adenoma hepático, icterícia colestática e cistos hepáticos hemorrágicos (60c). Além disso, foi reportado aumento nos níveis de LDL e diminuição de HDL, resultando em maior risco cardiovascular. De outro modo, o undecanoato, um éster oral de testos-

terona disponível, é seguro e efetivo, e com doses diárias pode ser ajustado às necessidades individuais, simulando o ritmo circadiano normal. Entretanto, este é caro e deve ser tomado com refeições gordurosas, para absorção linfática, evitando a primeira passagem através do fígado, pois a rápida degradação hepática torna difícil atingir níveis plasmáticos sustentados.

A terapia transdérmica com emplastos de testosterona é também segura e efetiva, mas cara. Estes simulam a produção da testosterona fielmente. São aplicados no início da noite, tendo seu

pico de ação nas primeiras horas da manhã e seu nadir à noite, na hora de trocar a placa. Seu maior inconveniente é o freqüente desenvolvimento de dermatite no local da aplicação.

### **CONTRA-INDICAÇÕES E RISCOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL**

Os efeitos adversos relatados ao uso de testosterona incluem aumento de hematócrito, ginecomastia, perda de cabelo, retenção hídrica, piora da ap-

néia do sono, atrofia testicular, diminuição da ejaculação, irritabilidade e acne.

A policitemia, através do aumento da contagem de plaquetas e a agregação associada à elevação do hematócrito, causa preocupação em relação a doenças cardio e cerebrovasculares. A testosterona estimula a produção renal de eritropoietina, provocando um aumento no hematócrito e nos níveis de hemoglobina (64-1). Essas alterações são ainda mais acentuadas nos idosos do que aquela reportada em jovens hipogonádicos submetidos à reposição

**Tabela 3** – Reposição androgênica\*

<b>Droga</b>	<b>Via</b>	<b>Dose</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>	<b>Riscos</b>
<b>Undecanoato</b>	Oral	120-200 mg/dia	Via oral; absorção intestinal (linfática). Não-hepatotóxica. Estudos de segurança e eficácia de longo prazo	Múltiplas doses. Não reproduz ciclo circadiano. Custo elevado. Absorção irregular	
<b>Enanlato e cipionato</b>	Intramuscular	200-400 a cada 2 a 3 sem.	Baixo custo. Facilidade posológica.	Picos suprafisiológicos. Não reproduz ciclo circadiano. Injetável. Ginecomastia. Oscilações de humor e bem-estar	Infertilidade (pelos níveis suprafisiológicos).
<b>Implante de testosterona</b>	Subcutânea	1.200 mg a cada 6 meses	Facilidade posológica. Níveis séricos estáveis	Custo elevado. Não reproduz ciclo circadiano. Incisão na pele. Extrusão do implante. Impossibilidade de interrupção abrupta do tratamento	Exposição prolongada em situações de risco (CA de próstata, policitemia, apnéia do sono, dislipidemia)
<b>Adesivos</b>	Transdérmica cutânea	4 a 6 mg/dia	Reproduz ciclo circadiano. Níveis normais de estrógeno. Pouco efeito sobre eritropoiese e gonadotrofinas	Dermatite. Uso diário. Falta de privacidade	
	Transdérmica escrotal	10 a 15 mg/dia	Reproduz ciclo circadiano. Níveis normais de estrógeno. Pouco efeito sobre eritropoiese e gonadotrofinas	Altos níveis de DHT. Tricotomia escrotal. Dermatite. Uso diário. Falta de privacidade	
<b>Gel 1%</b>	Transdérmica	5 g/dia	Reproduz ciclo circadiano. Níveis normais de estrógeno. Pouco efeito sobre eritropoiese e gonadotrofinas	Custo elevado. Contaminação de outros. Faltam estudos de eficácia e segurança a longo prazo	

\*Adaptado do II Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil, 2002.

hormonal, podendo obrigar o médico a suspender a reposição hormonal ou diminuir a dose de testosterona por causa do desenvolvimento da policitemia. O método de reposição de testosterona afeta diretamente a magnitude do efeito na hematopoiese, sendo que os métodos que proporcionam níveis mais uniformes dentro de um intervalo fisiológico produzem menos efeitos no hematócrito e hemoglobina (32-1).

A ginecomastia ocorre em um pequeno número de pacientes e resulta da conversão da testosterona em estradiol, levando ao crescimento do tecido mamário. A perda de cabelo é secundária à transformação da testosterona em diidrotestosterona. A retenção hídrica é possível especialmente nos primeiros meses de tratamento, e geralmente não é muito intensa. Em pacientes que não toleram muito a sobrecarga hídrica esse efeito adverso pode se tornar um problema importante.

A apnéia do sono mostrou-se como contribuinte para baixos níveis de testosterona, e a suplementação com testosterona parece exacerbar a apnéia do sono. Visto que esta é um achado muito prevalente em homens de meia-idade e idoso, deve-se fazer um rastreamento para essa condição antes do início da reposição hormonal pelo menos com história clínica (61/62-1).

A hepatotoxicidade não foi evidenciada em nenhum estudo que estudou terapia de reposição com testosterona. No entanto, devido aos efeitos adversos potenciais da terapia com testosterona, recomenda-se que, no caso de o hipogonadismo não existir, este hormônio não seja usado. A testosterona não é um remédio para o homem idoso na ausência de níveis diminuídos de testosterona biodisponível. A Tabela 4 lista os principais riscos potenciais da reposição de testosterona e a Tabela 5 lista os principais benefícios.

A única contra-indicação absoluta para reposição androgênica é a presença de câncer de próstata ou de mama. Outros riscos potenciais devem ser considerados avaliando o paciente individualmente. Os androgênios têm um papel na promoção tanto na hiperpla-

#### **Tabela 4 – Riscos potenciais da reposição hormonal com testosterona**

Precipitação ou piora da apnéia do sono  
Indução de policitemia  
Apressar o início de doença prostática significativa  
Hiperplasia prostática benigna  
Ginecomastia  
Carcinoma prostático  
Retenção de líquido  
Aumento do risco de doença cardiovascular

#### **Tabela 5 – Benefícios potenciais da reposição hormonal com testosterona**

Preservar e melhorar a massa óssea (prevenir fraturas)  
Aumentar a massa muscular  
Aumentar a força e a atividade física  
Melhorar a libido e a disfunção erétil  
Melhorar o humor  
Diminuir o risco para doença cardiovascular

sia prostática benigna quanto no carcinoma da próstata, que são doenças comuns nos homens a partir da meia-idade. O tratamento usado para esses processos inclusive é a terapia de deprivação de testosterona. No entanto, o verdadeiro papel dos androgênios como promotor desses processos, no caso de uma terapia de reposição com testosterona, não é conhecido. Diversos estudos de reposição de testosterona avaliaram níveis séricos de PSA, tamanho prostático e parâmetros funcionais prostáticos. A grande maioria desses estudos mostrou não ocorrerem mudanças significativas com a terapia com testosterona (4/75-1). Para os estudos que demonstraram um aumento do PSA, a mudança foi em média de 0,48 ng/ml (c). Esses dados sugerem que em curto prazo a terapia de reposição hormonal apresenta apenas um pequeno efeito na próstata; no entanto, os resultados em longo prazo ainda não foram confirmados.

Quando um paciente começa a suplementação com testosterona, esse tratamento é geralmente para a vida. A responsabilidade do médico no monitoramento é também para a vida. As áreas que requerem atenção especial

são a próstata, perfil lipídico, fígado e apnéia do sono. A maioria das evidências indicam que a administração de testosterona ao homem com hipogonadismo produz de insignificante a pequeno aumento no tamanho da próstata e antígeno prostático específico (PSA) (6). Entretanto, paciente com sintomas obstrutivos significativos ou suspeita de câncer de próstata ou câncer de próstata documentado (ou mama) constitui absoluta contra-indicação para administração de testosterona.

Muito interesse tem sido expresso com relação às mudanças no perfil lipídico após a administração de testosterona. Evidências estão emergindo, suportando o conceito de que baixos níveis de testosterona são associados com mudanças desfavoráveis nos triglicérides e colesterol HDL, e que tais anormalidades são corrigidas pela reposição fisiológica dos níveis dos andrógenos. A evidência é ainda prematura. Entretanto, o seguimento cuidadoso no perfil lipídico é prudente quando suplementamos andrógenos em pacientes com fatores de risco significativos para doença cardiovascular. O fígado pode ser afetado pela testosterona. Os ésteres de testosterona intramuscular ou oral, tanto quanto os emplastos transdérmicos são livres de toxicidade hepática, mas não o são as formas orais metiladas, que devem ser evitados. A apnéia do sono, tanto quanto policitemia pode ser exacerbada pela testosterona. Entretanto, a testosterona deve ser aplicada a esses pacientes com cuidado.

## **R**ECOMENDAÇÕES

As seguintes recomendações são para os urologistas interessados em avaliar e tratar homens com hipogonadismo relacionado ao envelhecimento:

1. Suspeita clínica de hipogonadismo deve ser confirmado bioquimicamente antes de se instituir o tratamento.
2. Nenhum paciente é tão velho para receber testosterona exógena se é claramente indicado.

3. O homem com suspeita de hipogonadismo secundário deve ser avaliado completamente antes de começar o tratamento.
4. O toque retal e o PSA são mandatórios antes de começar o tratamento.
5. Homens com sintomas leves do trato urinário inferior podem ser candidatos para terapia androgênica, enquanto aqueles com sintomas marcados não o são.
6. O câncer de próstata ou mama são contra-indicações absolutas para a terapia androgênica.
7. Testosterona oral ou ésteres injetáveis e formas transdérmicas são recomendáveis.
8. Evitar esteróides orais 17-alquilados por causa de sua toxicidade hepática.
9. Monitoramento cuidadoso (cada 3 meses durante o primeiro ano) é mandatório, e pacientes que permanecem estáveis podem ser seguidos em intervalos anuais.
10. Embora a normalização bioquímica seja desejável, a resposta clínica

ca é um guia confiável para dose individual mais recomendada.

## **C**ONCLUSÕES

Nos pacientes com sintomas de DAEM e níveis séricos baixos de testosterona, a reposição hormonal tem como objetivos melhorar a libido, o desempenho sexual, o humor e o bem-estar geral. Poderá ainda beneficiar a composição corpórea, aumentando a massa muscular, reduzindo a adiposidade, bem como aumentando a densidade mineral óssea. Sem dúvida, o seguimento em longo prazo é indispensável.

## **R**EFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNITED NATIONS DEPARTMENT FOR ECONOMICAL AND SOCIAL INFORMATION AND POLICY ANALYSIS. Population Division. World Population Prospects: The 1994 Revi-

- sion. New York: United Nations, document 145, 1995.
2. GOOREN L.J.G. The age-related decline of androgen levels in men: clinically significant? *Br J Urol*, 78: 763, 1996.
3. OLCECE J. Melatonin and the aging male. *Aging Male*, suppl., 1: 9, 1998.
4. KLEINBERG DL, MELAMED S. The adult growth hormone deficiency: signs, symptoms and diagnosis. *Endocrinologist*, 8: 8, 1998.
5. TENOVER JL. Androgen deficiency in aging men. *Aging Male*, suppl., 1: 16, 1998.
6. TENOVER JL. Androgen deficiency in the aging male. Presented at the annual meeting of the Northeastern Section of the American Urological Association, Toronto, Ontario, Canada, October 20, 1998.
7. I CONSENSO LATINOAMERICANO DE DISFUNÇÃO ERÉTIL. Setembro 18, 2002.
8. MORALES, HEATON MORLEY-AUA. The Commitment to Education, may 26, 2003.