



Artigo Revisão

BENEFÍCIOS E RISCOS DA REPOSIÇÃO HORMONAL NO DISTÚRBO ANDROGÊNICO DO ENVELHECIMENTO MASCULINO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

BENEFITS AND RISKS OF HORMONE REPLACEMENT ON THE DISTURBANCE ANDROGENIC MALE AGEING: A REVIEW OF THE LITERATURE

Resumo

José Simão Rodrigues Filho¹
Hildélia Santanna Rodrigues²
Dallila Carneiro da Silva²

¹Universidade do Estado da Bahia –
UNEB
Salvador – Bahia – Brasil

²Universidade Estadual do Sudoeste
da Bahia – UESB
Jequié – Bahia – Brasil

E-mail:
rodrigues.simao@hotmail.com

O envelhecimento do homem é acompanhado por um progressivo declínio da produção de testosterona. Essa lenta diminuição provoca uma série de sinais e sintomas que podem, muitas vezes, interferir na qualidade de vida do homem. O objetivo deste artigo é revisar os aspectos atuais sobre os possíveis riscos e benefícios da terapia de reposição com androgênios, discutindo os estudos clínicos publicados sobre o assunto. Trata-se de uma revisão de artigos científicos, sendo que a identificação e a análise dos artigos foram feitas através de uma busca na base de dados PUBMED e no banco de dados SCIELO no período de Julho à Outubro de 2013. A esse conjunto de alterações que afetam desde o sistema musculoesquelético até prejuízos no âmbito psicocomportamental denomina-se Disfunção Androgênica do Envelhecimento Masculino, a qual afeta mais de 20% dos homens com mais de 60 anos em todo o mundo. Verificou-se com esse trabalho que a reposição com androgênios exerce efeitos benéficos sobre o sistema osteomuscular e psicocomportamental, refletindo em melhora da qualidade de vida. Já os potenciais riscos se referem aos efeitos provocados no metabolismo cardiovascular e agravamento do câncer de próstata. Embora o conhecimento sobre os potenciais riscos e benefícios da reposição hormonal nos homens tenha evoluído, ainda há muito que precisa ser determinado.

Palavras-chave: Andropausa; envelhecimento; terapia de reposição hormonal;

Abstract

The aging man is accompanied by a progressive decline in testosterone production. This slow decrease causes a series of signs and symptoms that can often interfere with the quality of man life. The purpose of this article is to review the current issues about the possible risks and benefits of androgen replacement therapy, discussing the clinical studies published on the subject. This is a review of scientific articles, and the identification and analysis of the articles were made through a search in the PUBMED database and SCIELO the period July to October 2013. This set of changes from affecting the musculoskeletal system to damage the scope psychobehavioral called Androgen Dysfunction Male Aging, which affects over 20% of men over 60 years worldwide. It was found in this work that replacement with androgens exerts beneficial effects on the

musculoskeletal system and psycho-behavioral, reflecting improved quality of life. In the other hand, the potential risks refer to the cardiovascular effects of metabolism and worsening of prostate cancer. Although knowledge about the potential risks and benefits of hormone replacement in men has evolved, there is still much that needs to be determined.

Key words: Andropause; aging; hormone replacement therapy;

Introdução

Historicamente, estratégias de reposição hormonal estiveram muito atreladas ao tratamento de mulheres na menopausa, porém a terapia de reposição hormonal ganha, progressivamente, adeptos para prevenir e tratar os efeitos do distúrbio androgênico do envelhecimento masculino, o qual afeta atualmente mais de 20% dos homens com mais de 60 anos em todo o mundo¹⁻³.

Nos homens, a diminuição da secreção de andrógenos ocorre mais gradualmente do que o declínio na secreção de estrogênio em mulheres, e tem menos manifestações clínicas agudas^{4,5}. A partir dos 40 anos, ocorre um decréscimo anual de 1,2% dos níveis circulantes de testosterona livre e de 1,0% dos de testosterona ligada à albumina⁶. Devido a esta diminuição lenta nos níveis de testosterona, a deficiência androgênica do envelhecimento masculino é descrito também como a deficiência parcial de androgênio do envelhecimento masculino (PADAM) ou hipogonadismo de início tardio (LOH)⁷. Esta diminuição relacionada à idade é primariamente devido à disfunção testicular, no entanto, é possível um componente adicional hipotalâmico⁷⁻¹⁰.

A média sérica da concentração total da testosterona para adultos jovens é de aproximadamente 650 ng/dL, a reposição, portanto, está indicada quando a presença de sintomas sugestivos de deficiência androgênica for acompanhada de níveis séricos de testosterona abaixo de 300 ng/dL e níveis de testosterona livre abaixo de 6,5 ng/dL¹¹. Do ponto de vista clínico, ainda há questionamentos se esse declínio da testosterona é significativamente suficiente para os homens idosos considerarem uma terapia de reposição hormonal⁹.

Este distúrbio não é um processo isolado, mas faz parte de um conjunto de alterações que acompanham o processo natural da senescência⁶, a qual é acompanhada de sinais e sintomas que lembram deficiência androgênica em jovens adultos, como diminuição da massa e força muscular, aumento de gordura abdominal (sobretudo visceral) com resistência à insulina e perfil lipídico aterogênico, diminuição da libido e pelos sexuais, osteopenia, diminuição da performance cognitiva, depressão, insônia, sudorese e diminuição da sensação de bem estar geral^{4,12}.

Este artigo tem o objetivo de revisar os aspectos atuais sobre os possíveis riscos e benefícios da terapia de reposição com androgênios, discutindo os estudos clínicos publicados sobre o assunto, justificando sua importância por se tratar de uma temática que vem adquirindo cada vez mais relevância nas discussões sobre a saúde do homem e da saúde pública em geral.

Método

Trata-se de uma revisão de artigos científicos sobre potenciais benefícios e riscos da terapia hormonal no Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino. A identificação e a análise dos artigos foram feitas através da busca na base de dados PUBMED e no banco de dados SCIELO no período de Julho à Outubro de 2012.

Para realizar a busca no banco de dados utilizaram-se as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde, desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. A estratégia de busca foi: (“Andropause” OR “Aging”) AND (“Hormone Replacement Therapy”).

Com o resultado bruto da pesquisa, através da estratégia de busca supracitada, encontrou-se 1259 artigos, dos quais 120 eram artigos completos e disponíveis gratuitamente para leitura, sendo que datavam dos últimos dez anos e se tratavam de trabalhos relacionados estritamente a seres humanos. A seleção dos artigos baseou-se na conformidade dos limites dos assuntos aos objetivos deste trabalho, desconsiderando aqueles que, apesar de aparecerem no resultado da busca, não abordavam o assunto sob o ponto de vista desejado, desta forma, portanto, resultando em um banco de 20 artigos para a construção desse trabalho.

POTENCIAS BENEFÍCIOS DA REPOSIÇÃO HORMONAL NO DISTÚRBIO ANDROGÊNICO DO ENVELHECIMENTO MASCULINO

Efeitos no tecido muscular, tecido ósseo e composição corporal

O envelhecimento normal do homem é acompanhado por uma diminuição da massa muscular, um declínio da força e um aumento da gordura corporal central⁹. A testosterona possui propriedades anabólicas no corpo humano, sendo que maiores níveis de testosterona livre estão positivamente relacionados com maiores índices de massa muscular, massa óssea, força e função física em homens^{4,8,12,13}.

A reposição hormonal com testosterona promove aumento da densidade mineral óssea, diminuindo as concentrações séricas dos marcadores de reabsorção óssea e aumentando os marcadores de formação óssea em homens com disfunção androgênica^{12,14}.

Pasqualotto et al.⁹, em seu estudo, afirmam que homens idosos com disfunção da produção de hormônios andrógenos fazem parte do grupo com risco elevado para fraturas de quadril sob mínimo trauma. A fratura osteoporótica masculina está se tornando um problema prevalente entre homens idosos e a reposição hormonal poderia ser um meio importante para aumentar a densidade mineral óssea, prevenindo a ocorrência de fraturas. Segundo o estudo feito por Cunningham et al.¹⁹, a prevalência de osteoporose em homens com disfunção androgênica foi o dobro da dos homens com níveis normais de testosterona.

Em estudo randomizado, duplo cego, Allan et al.¹⁵ concluíram que a terapia de reposição hormonal com uso de testosterona, proporciona diminuição do acúmulo de gordura visceral, aumento da massa muscular esquelética, mas sem alteração no total de massa gordurosa. Junior et al.¹⁷, em estudo prospectivo, constataram que a reposição hormonal a curto prazo foi benéfica na mudança da composição corporal, reduzindo significativamente a circunferência da cintura, sem alterar o peso.

Função sexual, libido, humor e qualidade de vida

Alguns trabalhos sugerem que uma disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-gonadal está associado à redução do nível de energia do indivíduo e diminuição do apetite sexual^{9,13,16}. Contudo, alguns trabalhos mostram que há melhora da libido e um impacto positivo na terapia de reposição hormonal em homens idosos^{4,9}.

Junior et al.¹⁷ avaliaram os efeitos da reposição de testosterona ao longo de seis meses em homens com disfunção da produção hormonal, em relação ao grupo controle composto de homens com função normal da produção de hormônios andrôgenos, aos quais foram administradas doses de vitaminas do complexo-B, encontrando benefícios da reposição de testosterona como um aumento da libido e, em menor grau, da potência sexual.

A prevalência dos sintomas depressivos aumenta com a idade em adultos idosos, bem como a diminuição dos níveis de testosterona livre. A relação causal da deficiência androgênica com a regulação do humor ainda é discutida, porém, os sintomas depressivos estão inversamente associados aos níveis de testosterona livre em homens idosos e a reposição androgênica resulta em melhora do humor e do bem-estar desses indivíduos, mostrando-se um instrumento eficaz na terapia da depressão em indivíduos idosos, o que colabora para uma melhora da qualidade de vida¹².

Da mesma forma, Pasqualotto et al.⁹ verificaram que níveis baixos de testosterona sérica estão associados à depressão do humor. Em comparação com grupos controlados saudáveis, pacientes depressivos tem 30% a menos de testosterona livre.

Função cognitiva

Testes cognitivos demonstraram que a reposição com testosterona, melhora a memória verbal, e com di-hidrotestosterona (um dos subcompostos da testosterona), melhora a memória espacial¹².

Borst⁸ em seu trabalho afirma que tratamentos de curta duração com reposição de testosterona (doses intermediárias: 100 mg/semana) estão associados com melhoria do desempenho em testes cognitivos, já tratamentos a longo prazo têm produzido resultados mistos, obtendo respostas positivas ou neutras.

POTENCIAIS RISCOS DA REPOSIÇÃO HORMONAL NO DISTÚRBO ANDROGÊNICO DO ENVELHECIMENTO MASCULINO

Efeitos cardiovasculares

Por muito tempo manteve-se uma estreita relação entre os hormônios andrógenos e a chance aumentada do desenvolvimento de doenças do coração pelos homens em comparação às mulheres, estas, portadoras de um hormônio que possui, comprovadamente, efeitos cardioprotetores^{8,9}. Muito embora alguns artigos apontem alguns efeitos benéficos da testosterona sobre a dinâmica cardiovascular, sobretudo referente à contratilidade ventricular e à vasodilatação em arteríolas¹⁸, os mais recentes trabalhos ratificam efeitos negativos da testosterona na saúde cardíaca^{7,12}.

Doses suprafisiológicas de testosterona aplicadas em homens idosos determinam aumento da atividade da lipase lipoprotéica hepática com conseqüente diminuição dos níveis de HDL (lipoproteína de alta densidade) e aumento dos níveis de LDL (lipoproteína de baixa densidade), associados com o aumento do risco cardiovascular e potencialização dos efeitos aterogênicos^{12,19}.

Schwarz et al²⁰, em ampla revisão da literatura, não encontraram comprovação dos efeitos deletérios da reposição hormonal com testosterona em homens idosos, mas destacaram o aumento do risco de doença coronariana em pacientes cardiopatas que fazem uso de reposição hormonal. O aumento da chance de ocorrer uma doença cardíaca em idosos é notório, e diversos estudos apontam a importância do acompanhamento do tratamento desses pacientes que fazem uso da reposição hormonal, pois a alteração do medicamento ou até mesmo a suspensão do tratamento pode ser estabelecida^{4,7,16}.

Policitemia

Policitemia é uma complicação conhecida, relatada em muitos estudos sobre a reposição de testosterona, e deve ser tomado em consideração, uma vez que os valores de hematócrito acima de 51% podem aumentar a frequência de fenômenos tromboembólicos¹⁷.

Nigro et al.⁷ afirmam que níveis de Hematócrito > 50% é o mais frequente evento adverso relacionado à reposição da testosterona em ensaios clínicos, relatando que homens que se submetem à reposição hormonal possuem quase 4 vezes mais probabilidade de desenvolver níveis de hematócrito > 50%. O significado clínico deste aumento ainda não está claro, mas preconiza-se cuidado e monitoramento deste parâmetro, pois quando o hematócrito aumenta acima de 50%, há um exponencial aumento na viscosidade sanguínea e na resistência periférica total o que pode provocar aumento da pressão arterial sistêmica¹⁰.

Contudo, Junior et al.¹⁷ observaram que durante os seis meses de acompanhamento, a reposição de testosterona mostrou-se segura. Não houve aumento do hematócrito em homens submetidos à terapia de reposição hormonal, refletindo em ausência de risco para um evento de policitemia. Os autores supracitados creditam o efeito neutro da terapia à curta duração da mesma, em relação ao desenvolvimento da policitemia.

Apneia do sono

A reposição com testosterona tem sido relacionada com a piora ou desencadeamento de apneia do sono em homens tratados com altas doses de testosterona^{6,12}.

Pasqualotto et al.⁹ relatam que a testosterona demonstra participar da gênese da apneia obstrutiva do sono, uma doença particularmente prevalente em homens de meia-idade e homens idosos. Porém, a incidência de apneia do sono induzida pela terapia de reposição hormonal pode não ser alta, e sim é mais comum em pessoas sensíveis a essa patologia, deflagrando crises.

Câncer de Próstata

A próstata é um órgão andrógeno-dependente e muito sensível aos níveis de testosterona, possuindo este hormônio uma importância significativa no crescimento e desenvolvimento da glândula^{7,19}. A próstata mantém seu tamanho através de um equilíbrio entre os processos de morte e renovação celular. Androgênios modulam o crescimento e diferenciação da próstata diretamente ou podem interagir com um número de fatores de crescimento e seus receptores⁴.

A testosterona está envolvida também com o crescimento tanto de nódulos benignos quanto de carcinomas na próstata, mas não está claro se esses hormônios promovem o início da doença⁹. Já a diminuição de andrógenos pode causar regressão nos tumores prostáticos, sendo que a presença ou história de câncer de próstata é uma contraindicação absoluta para iniciar a terapia de reposição hormonal^{6,9,16}.

A reposição com testosterona pode provocar discreto aumento dos níveis de Antígeno Específico Prostático (PSA) (de 0,3 a 0,4 ng/ml por ano); um aumento maior ou igual a 1,5 ng/ml em dois anos é indicativo de câncer de próstata¹².

A exacerbação de doença prostática é o principal e mais preocupante efeito colateral da reposição hormonal em homens com disfunção androgênica^{8,12,16}.

Conclusão

A reposição em homens idosos com baixos níveis de testosterona livre ou total exerce efeitos benéficos sobre o aumento da massa muscular; melhora da força e função física; aumento da densidade mineral óssea; melhora do humor, da libido e da função sexual, refletindo em melhora da qualidade de vida, porém é importante ressaltar que esses efeitos são mais evidentes em indivíduos com níveis de testosterona comprovadamente baixos.

Já os potenciais riscos da reposição hormonal se referem aos efeitos provocados no metabolismo cardiovascular, colaborando para aumento da chance de desenvolvimento de doença cardíaca e eventos aterogênicos; ocorrência de policitemia; exacerbação da apneia do sono e agravamento do câncer de próstata, sendo esta a condição mais reconhecida pelos estudos pesquisados.

Muito embora o conhecimento a respeito dos potenciais riscos e benefícios da reposição hormonal nos homens tenha aumentado consideravelmente, ainda há muito a ser determinado. É preciso dizer que mais estudos prospectivos duplo-cego são necessários para confirmar os efeitos benéficos e os potenciais riscos da terapia de reposição com andrógenos.

Referências

1. Diretrizes em foco. Medicina Baseada em evidencias. Rev Assoc Med Bras 2004; 50(4): 349-62.
2. Kaufman JM, Vermeulen A. The Decline of Androgen Levels in Elderly Men and Its Clinical and Therapeutic Implications. Endocrine Reviews. 2005, 26(6):833–76.
3. Hohl A, Marques MO, Coral MH, Walz R. Evaluation of late-onset hypogonadism (andropause) treatment using three different formulations of injectable testosterone. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; 53(8): 989-95.
4. Swerdloff RS, Christina W. Androgen Deficiency and Aging in Men. West J Med. Nov 1993; 159(5): 579–85.
5. Casulari LA, Mota LD. Diagnostic of Andropause: a Problem not yet Solved. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008; 52-9.
6. Bonaccorsi AC. Andropausa: Insuficiência Androgênica Parcial do Homem Idoso. Uma Revisão. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001; 45(2): 123-33.
7. Nigro N, Christ-Crain M. Testosterone treatment in the aging male: myth or reality? Swiss Med Wkly. 2012; 142: 135-9.
8. Borst SE, Mulligan T. Testosterone replacement therapy for older men. Clinical Interventions in Aging. 2007; 2(4): 561–6.
9. Pasqualotto FF, Lucon AM, Hallak J, Pasqualotto EB, Arap S. Risks and benefits of hormone replacement therapy in older men. Rev. Hosp. Clin. 2004; 59(1): 32-8.
10. Pinsky MR, Hellstrom JG. Hypogonadism, ADAM, and hormone replacement. Ther Adv Urol. 2010; 2(3): 99-104.
11. Diretrizes em foco. Medicina Baseada em evidencias. Rev Assoc Med Bras. 2005; 51(3): 121-32.
12. Diretrizes em foco. Medicina Baseada em evidencias. Rev Assoc Med Bras. 2005; 51(2): 61-74.
13. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Ross C. Testosterone Replacement in Older Hypogonadal Men: A 12-Month Randomized Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 82(6): 1661-7.
14. Isidori MA, Greco EA, Aversa A. Androgen deficiency and hormone-replacement therapy. BJU International. 2005; 96: 212–6.
15. Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, Forbes EA, McLachlan RI. Testosterone Therapy Prevents Gain in Visceral Adipose Tissue and Loss of Skeletal Muscle in Nonobese Aging Men. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(1):139-46.
16. Arianayagam R, Arianayagam M, McGrath S, Rashid P. Androgen deficiency in the aging man. Australian Family Physician. 2010; 39(10): 752-5.
17. Junior ES, Clapauch R, Buksman S. Short term testosterone replacement therapy improves libido and body composition. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; 53(8): 996-1004.

18. Gebara OC, Vieira NW, Meyer JW, Calich AG, Tai EJ, Pierri H, et al. Efeitos Cardiovasculares da Testosterona. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 79(6): 644-9.
19. Cunningham GR, Toma SM. Why Is Androgen Replacement in Males Controversial? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(1):38–52.
20. Schwarz ER, Phan A, Junior RD. Andropause and the development of cardiovascular disease presentation—more than an epi-phenomenon. *J Geriatr Cardiol.* 2011; 8(1): 35–43.

Endereço para correspondência

Rua Coronel Erotildes Soares, 136, São José,
Jequié – Bahia – Brasil
CEP 45204050

Recebido em 01/07/2014

Aprovado em 22/10/2014