

Artigos de Revisão

Défice de testosterona. Síndrome pouco reconhecida e rodeada de mitos

Pedro Vendeira¹, Claude Schulman², Jacques Tostain³,
Michael Zitzmann⁴, António Martin Morales⁵, Ferdinando⁶ Fusco

1 Hospital de S, João – Porto – Portugal

2 Professor of the University of Brussels – Honorary Chairman Department of Urology – Editor Emeritus European Urology

3 Urology-Andrology Dept. – Centre Hospitalier Universitaire Saint Etienne – Chu Saint Etienne France

4 Senior Physician – Specialist for Internal Medicine – Endocrinology, Diabetology, Andrology – Center for Reproductive Medicine and Andrology – University Clinics, Muenster, Germany

5 Urologist – Carlos Haya University Hospital – Málaga, Spain

6 MD, Urologic Clinic, University Federico II of Naples (Researcher and teacher at the specialization school)

Correspondência: Prof. Claude Schulman – Clinic Edith Cavell – Tel Consultation: +32/2/340.42.40 – Mobile: +32/475/42.36.96 – E-mail: profschulman@gmail.com

No 2.º Congresso Mundial sobre Controvérsias em Urologia, que decorreu em Lisboa de 5 a 8 de Fevereiro, a Pierre Fabre Médicament patrocinou um Simpósio Satélite sobre o Déficit de Testosterona, uma síndrome comum, mas que os médicos nem sempre reconhecem. Presidiu o Prof. Claude Schulman, da Bélgica.

A prevalência da síndrome de deficiência de testosterona (SDT) é elevada, sobretudo nos EUA onde afecta cerca de 10% dos indivíduos; na Europa afecta cerca de 5%. Todavia, apenas cerca de 20% dos urologistas reconhece a síndrome, disse o Prof. Jacques Tostain, do CHU de Saint Étienne, França. Assim realizou-se um inquérito por via postal a todos os urologistas e endocrinologistas e a 9000 clínicos gerais da Alemanha, Espanha, Itália e França, a fim de apurar o número de doentes com SDT, a sintomatologia sugestiva desta síndrome, o diagnóstico bioquímico, o tratamento e os efeitos secundários avaliados pelo médico.

O inquérito, Testo-Dia (Transversal European Survey on Testosterone Deficiency Diagnosis), coordenado pelo Prof. Tostain, ainda decorre, mas os resultados já disponíveis mostram uma taxa de

resposta muito baixa. Em Espanha, responderam 0,93% dos clínicos gerais, 2,94% dos endocrinologistas e 1,91% dos urologistas; em Itália, 0,65%, 2,42% e 0,89%; na Alemanha, 0,53%, 1,90% e 1,94%; em França, 2%, 4% e 9%, respectivamente.

Cingindo-se aos resultados relativos aos urologistas, o prelector disse que à pergunta: «Globalmente, quantos doentes com SDT segue?», Responderam, na Alemanha entre 10 e 25%; em Espanha, entre 20 e 50%; na Itália, entre 10 e 25%; em França, menos de 10%. Portanto, os urologistas que vêem mais doentes com SDT são os italianos e os espanhóis.

Na Alemanha, 90% dos urologistas tiveram algum curso ou treino sobre SDT durante a formação pré-graduada, seguidos dos espanhóis (75%), um pouco menos de italianos e 45% dos franceses.

Já no que se refere a formação pós-graduada, são mais os urologistas franceses e italianos que respondem afirmativamente; seguem-se os alemães, com 50%, e os espanhóis com 45%.

Cerca de 90% dos urologistas em França, 45% em Itália e Alemanha, e 35% em Espanha identificaram correctamente o valor de *cut-off* da testosterona total para o diagnóstico de deficiência bioquímica – 2,5 ng/mL –, quando solicitados a escolher entre este valor e 2 ng/mL ou 3 ng/mL.

Em que medida pede o doseamento de testosterona total, biodisponível ou livre para estabelecer o diagnóstico de SDT? A maioria dos urologistas pede sempre ou com frequência a testosterona total (mais de 90% na Alemanha, Espanha e Itália, e mais de 70% em França). Cerca de 80% na Itália e Espanha pedem a testosterona livre, e cerca de 80% em França pedem a testosterona biodisponível.

Por outro lado, a FSH-LH é pedida sempre ou muitas vezes por mais de 90% dos urologistas em Itália, mais de 80% em Espanha, mais de 70% na Alemanha e mais de 50% em França. A prolactina e a SHBG são as análises a seguir mais pedidas, por esta ordem.

No que respeita à formulação de testosterona que reúne as preferências dos urologistas, independentemente dos custos, verifica-se que, na Alemanha, o undecanoato de testosterona de libertação prolongada, administrado de três em três meses, é o prescrito por mais de 80% dos médicos; em Espanha e Alemanha, o gel é o preferido por cerca de 70% dos especialistas, e por 60% dos italianos; a forma transdérmica colhe a preferência de mais de 60% dos urologistas na Alemanha, 60% em França, 55% em Espanha e menos de 50% em Itália. Em Itália, mais de 50% dos especialistas prescreve ainda testosterona em comprimidos, enquanto na Alemanha apenas 5% os preferem, em comparação com cerca de 30% na Espanha e França. A injeção duas vezes por mês é a menos preferida (por pouco mais de 30% dos médicos em França, 25% em Espanha, pouco mais de 20% em Itália e cerca de 15% na Alemanha).

À pergunta: «Como avalia o risco de induzir hiperplasia benigna da próstata (HBP) ou aumento do PSA ao iniciar um tratamento para repor os níveis fisiológicos de testosterona?», metade dos urologistas espanhóis considerou que existe um risco elevado ou significativo de induzir HBP, seguidos de menos de 30% dos italianos e franceses,

e menos de 20% dos espanhóis. O aumento do PSA é considerado um risco elevado ou significativo por cerca de 30% dos franceses, italianos e alemães, e por cerca de 20% dos espanhóis.

O Prof. Tostain, relativamente a esta pergunta, deu também as respostas de clínicos gerais e endocrinologistas. Assim, para os clínicos gerais, o risco de HBP é elevado ou significativo para mais de 50% dos franceses, perto de 50% dos espanhóis, 40% dos italianos e um pouco menos de alemães; o risco de aumento do PSA é elevado ou significativo para mais de metade dos franceses, 50% dos italianos, 45% de alemães e pouco mais de 30% de espanhóis.

Para os endocrinologistas, quase 50% dos italianos consideram elevado ou significativo o risco de HBP, seguidos dos franceses com 40%, espanhóis com 35% e alemães com 30%. O risco de aumento do PSA elevado ou significativo é apontado por 45% dos italianos e franceses, 30% dos espanhóis e 15% dos alemães.

As conclusões que já é possível tirar deste inquérito são, de acordo com o orador, a baixa taxa de resposta dos urologistas, o facto de considerarem diferentes valores de *cut-off* para diagnosticarem o défice de testosterona, a diferente utilização do doseamento das fracções de testosterona e a preferência por preparações modernas de testosterona; «**a segurança relativamente à próstata continua a ser uma preocupação generalizada, pelo que é necessária mais informação**».

Síndrome Metabólica

O Prof. Michael Zitzmann, das Clínicas Universitárias de Muenster, na Alemanha, falou sobre testosterona e síndrome metabólica.

Um estudo realizado pelo orador (n=434, entre os 50 e os 85 anos) analisou os sintomas de défice de testosterona. A partir de 15 nmol/L pode surgir perda de libido e de vigor; os sintomas acumulam-se com a baixa de testosterona, e por isso, com 12 nmol/L acresce a obesidade; com 10 nmol/L, depressão, perturbações do sono, perda de concentração e diabetes tipo 2; com 8 nmol/L, afrontamentos e disfunção eréctil, salientou o Prof. Zitzmann.

Outro estudo (n=858, idades ≥40 e 60, em média) analisou a relação entre níveis de testosterona total e expectativa de vida; esta era maior para os que tinham valores ≥8,7 nmol/L vs os que tinham

Testopatch®

O Prof. Ferdinando Fusco, da Universidade de Frederico II, em Nápoles, Itália, definiu a testosterona como um complexo regulador da homeostasia funcional e estrutural em múltiplos sistemas do organismo, sabendo-se que é muito importante para o desenvolvimento do sistema nervoso central, a neuroprotecção, a modulação da neuro-inflamação, a perfusão cerebral e a regeneração dos axónios. «Existe alguma evidência que sustenta a hipótese de que a testosterona pode ser protectora contra perturbações neuro-inflamatórias e neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, esclerose múltipla, défice cognitivo ligeiro e depressão».

O gel e os pensos transdérmicos são as formas actualmente mais utilizadas de testosterona, porque permitem uma concentração estável da hormona no sangue, lembrou o prelector, acentuando as diferenças entre os geles e os pensos. Nos geles, é difícil controlar a quantidade de testosterona efectivamente absorvida; a concentração máxima é atingida após alguns dias; é possível a contaminação cruzada entre indivíduos; há risco de níveis suprafisiológicos. Nos pensos, pode haver problemas de tolerabilidade da pele e falta de adesividade; e as características estéticas são más.

«Uma nova formulação transdérmica deve restabelecer a quantidade fisiológica de testosterona diária (5 mg), correspondente a níveis plasmáticos entre 3 e 10 ng/mL constantes; evitar falhas na adesividade e efeitos secundários na pele significativos; e a contaminação cruzada», defendeu o orador.

«O Testopatch® satisfaz estas condições, e está disponível em três formulações (pensos de 30, 45 e 60 cm²) contendo 15, 22,5 e 30 mg de testosterona, que fornecem 1,2, 1,8 e 2,4 mg de testosterona por dia, respectivamente – afirmou o Prof. Fusco. – É muito confortável, esteticamente agradável, e tem a testosterona regularmente distribuída por uma matriz com características específicas de libertação, que é parcialmente regulada por estas características e pelo *stratum corneum* da pele do doente». Nos pensos de reservatório, adiantou, onde o fármaco está contido, a distribuição é apenas regulada pela membrana de controlo de fluxo.

«O perfil farmacocinético do Testopatch® mostra subida das concentrações de testosterona nas primeiras nove horas após a aplicação, mantidas durante as 48 horas de exposição, com níveis médios no intervalo entre valores baixos e médios-normais de testosterona. Os níveis plasmáticos de testosterona aumentam proporcionalmente à dose, e declinam rapidamente após remoção do penso», salientou o orador.

No primeiro estudo multicêntrico com Testopatch®, aleatorizado, aberto, controlado com placebo, de um ano, foram incluídos 224 doentes com hipogonadismo; 188 receberam dois pensos de 60 cm² de 48 em 48 horas, e 36 receberam uma injeção de enantato de testosterona IM de três em três semanas. «Em 85% dos doentes do grupo com penso transdérmico, os níveis de testosterona plasmática subiram acima de 10,4 nmol/L e permaneceram estáveis ao longo do tempo; no grupo com injeção, as percentagens de doentes “normalizados” foram mais baixas», frisou o Prof. Fusco, acrescentando que numa extensão de quatro anos deste estudo, verificou-se que, após um ano, a testosterona plasmática estabilizou nos três anos seguintes, o mesmo acontecendo com a testosterona biodisponível.

«Quanto a segurança, ao fim de quatro anos, não se observou impacto negativo no perfil lipídico ou no hematócrito. No grupo penso transdérmico, registaram-se aumentos médios do PSA de 0,13, 0,23 e 0,30 ng/mL às semanas 14, 27 e 53. Mas os doentes mostraram elevadas taxas de adesão e nenhum abandonou o tratamento por reacções da pele», disse ainda o orador.

<8,7 nmol/L, frisou o orador, que referiu ainda um trabalho com 2162 doentes seguidos na Clínica Geral, o qual mostrou que a percentagem dos que tinham SDT (<10,5 nmol/L) era de cerca de 40%, variando entre 35% entre os 35 e os 44 anos e quase 60% nos indivíduos com 85 anos ou mais. O mesmo estudo mostrou que, associadas à SDT, estavam queixas de obesidade, diabetes, hipertensão, artrite reumatóide e osteoporose. «Havia quase o dobro de probabilidades de os doentes com SDT serem diagnosticados com obesidade e diabetes, e quase o dobro de probabilidades de serem diagnosticados com hipertensão, artrite reumatóide e osteoporose», sublinhou o especialista.

Um estudo de 2007 evidenciou que os homens com níveis elevados de testosterona (média de 14,7 nmol/L) vs níveis baixos (média de 4,9 nmol/L) tinham, num período de 10 anos, maior risco (33%) de morrer devido a hipertensão, diabetes, doença cardiovascular e síndrome metabólica. O orador frisou que a síndrome metabólica afecta a integridade arterial, aumentando o stress oxidativo e a agregação plaquetária, mantendo um estado pró-inflamatório crónico, pró-trombótico e anti-fibrinolítico, promovendo a vasoconstrição e um estado pró-apoptótico e afectando todos os mecanismos de cardioprotecção.

«Existe uma correlação entre os níveis de testosterona e o perímetro da cintura. Os níveis mais baixos de testosterona livre e total foram observados em homens com perímetro da cintura relativamente grande, apesar de obesidade relativamente baixa, o que sugere que o perímetro da cintura deve ser preferido ao IMC (índice de massa corporal), para prever os níveis endógenos de testosterona», sublinhou o prelector.

De acordo com o especialista, «temos um ciclo vicioso, em que a gordura visceral promove o aumento de citocinas inflamatórias, diminuição da sensibilidade à insulina e resistência à acção da leptina, o que por sua vez causa disfunção testicular e défice de testosterona, que vai alimentar a gordura visceral». Doentes com cancro da próstata submetidos a tratamento de privação androgénica têm mais probabilidades de contrair diabetes, adiantou o prelector, salientando, também, que a testosterona induz miogénese em células estaminais pluripotentes.

Os estudos epidemiológicos mostram que baixos níveis de testosterona em homens idosos predizem a diabetes tipo 2, e a incidência de insuli-

norresistência e de síndrome metabólica; níveis elevados de testosterona predizem aumento da sensibilidade à insulina e redução do risco de síndrome metabólica, independentemente da composição corporal, continuou o orador. «Vários estudos mostram que a terapêutica de substituição com testosterona afecta positivamente a massa gorda, diminuindo-a. Esta terapêutica, em diabéticos com SDT, melhora a HbA_{1c} vs placebo em três meses, o que os antidiabéticos fazem no mesmo período. Também reduz a pressão arterial em homens com obesidade abdominal», sublinhou o Prof. Zitzmann.

«Se alterarmos o estilo de vida e fizermos terapêutica de substituição com testosterona estaremos a combater a disfunção endotelial e o risco de diabetes tipo 2, enfarte do miocárdio e AVC», afirmou o especialista.

As novas *guidelines* de 2008 da EAU, ISA e ISSAM sobre SDT e síndrome metabólica/diabetes tipo 2, destacam, salientou o orador, que «muitos dos componentes da síndrome metabólica estão também presentes no hipogonadismo». Numerosos estudos epidemiológicos estabeleceram uma clara relação entre obesidade e baixos níveis de testosterona em homens saudáveis – entre 20 e 64% dos homens obesos têm baixos níveis de testosterona livre, e a síndrome metabólica e a diabetes tipo 2 estão associadas a baixos níveis plasmáticos de testosterona, sublinham as recomendações, que defendem que a testosterona deve ser medida em homens com diabetes tipo 2 e sintomas sugestivos de défice de testosterona.

Disfunção Erétil

O Prof. Pedro Vendeira, do Hospital de S. João, no Porto ocupou-se da relação entre testosterona e disfunção erétil (DE).

A SDT apresenta-se com características clínicas e declínio da testosterona sérica, acentuou o orador, acrescentando que «entre 9 e 40% dos homens com 50 a 79 anos apresentam deficiência androgénica sintomática; as características clínicas desta deficiência associada à idade são perda de libido, DE, dificuldade em atingir o orgasmo, diminuição da sensibilidade do pénis, fadiga, falta de força física, diminuição das funções cognitivas e humor depressivo».

A disfunção erétil (DE) e a SDT são perturbações independentes, mas que se sobrepõem, pois

«A segurança relativamente à próstata continua a ser uma preocupação generalizada, pelo que é necessária mais informação»

Prof. Jacques Tostain

«Os níveis mais baixos de testosterona livre e total foram observados em homens com perímetro da cintura relativamente grande, apesar de obesidade relativamente baixa, o que sugere que o perímetro da cintura deve ser preferido ao índice de massa corporal (IMC) para prever os níveis endógenos de testosterona»

Prof. Michael Zitzmann

«Vários estudos mostram que a terapêutica de substituição com testosterona afecta positivamente a massa gorda, diminuindo-a. Esta terapêutica, em diabéticos com SDT, melhora a HbA_{1c} vs placebo em três meses, o que os antidiabéticos fazem no mesmo período. Também reduz a pressão arterial em homens com obesidade abdominal»

Prof. Michael Zitzmann

«Se alterarmos o estilo de vida e fizermos terapêutica de substituição com testosterona, estaremos a combater a disfunção endotelial e o risco de diabetes tipo 2, enfarte do miocárdio e AVC»

Prof. Michael Zitzmann

«Durante muito tempo, presumiu-se que as funções sexuais requeriam níveis de androgénios abaixo ou no limiar inferior dos valores de referência da testosterona. Hoje, é claro que existem diferenças individuais, e que o limiar aumenta com a idade»

Prof. Pedro Vendeira

«A testosterona regula a NOS, e normaliza a sua expressão em animais castrados, facilitando o relaxamento neurogénico pelos inibidores da PDE5»

Prof. Pedro Vendeira

«A testosterona exerce um efeito profundo na integridade funcional e estrutural do corpo cavernoso»

Prof. Pedro Vendeira

«São necessários níveis normais de testosterona para uma função eréctil normal»

Prof. Pedro Vendeira

«Uma proporção significativa de homens que não respondem aos inibidores da PDE5 têm défice de testosterona. A terapêutica com testosterona pode transformar mais de metade destes homens em respondedores»

Prof. Pedro Vendeira

«Existe um medo antigo, intenso, profundamente enraizado e muito espalhado de utilizar testosterona»

Prof. António Martin Morales

1,7% a 35% dos homens com DE têm SDT, conforme os métodos de avaliação e as populações. «Durante muito tempo, presumiu-se que as funções sexuais requeriam níveis de androgénios abaixo ou no limiar inferior dos valores de referência da testosterona. Hoje, é claro que existem diferenças individuais, e que o limiar aumenta com a idade», afirmou o especialista.

Os androgénios mantêm intacta a libido e a potência, a massa e a força muscular, a distribuição da gordura, a massa óssea, a eritropoiese, o crescimento da próstata, o crescimento do cabelo e a espermatogénese; modulam a função eréctil, desempenham um importante papel na frequência das erecções nocturnas, e actuam no SNC através de efeitos apomorfina-like e no ciclo óxido

nítrico/cGMP presente no corpo cavernoso (dependente da testosterona, que também regula a expressão da PDE5), resumiu o especialista.

A privação androgénica reduz a pressão intracavernosa, a expressão de eNOS e nNOS, do gene e proteína PDE5, induz a apoptose, acumulação de adipócitos, fibrose e atrofia do pénis com disfunção veno-oclusiva e potencia ainda a resposta contráctil a agonistas adrenérgicos. «A testosterona regula a NOS, e normaliza a sua expressão em animais castrados, facilitando o relaxamento neurogénico pelos inibidores da PDE5».

Após orquidectomia, há redução nas células musculares lisas e endoteliais do corpo cavernoso, aumento dos adipócitos, diminuição da densidade dos nervos cavernosos e redução da espessura das bainhas de mielina, disse ainda o Prof. Vendeira, sublinhando que «a testosterona exerce um efeito profundo na integridade funcional e estrutural do corpo cavernoso».

O hipogonadismo pode desempenhar um papel significativo na fisiopatologia da DE, continuou o especialista, frisando que «são necessários níveis normais de testosterona para uma função eréctil normal». A terapêutica de substituição de testosterona é benéfica em doentes com DE e hipogonadismo, afirmou o orador, mas a monoterapia com testosterona para a DE tem efectividade limitada, «porque temos de lidar com outros factores de risco vascular; é, no entanto, muito prometedora em doentes jovens com hipogonadismo e sem factores de risco vascular.

Embora a evidência sugira que a testosterona desempenha um papel importante na função eréctil, níveis de testosterona abaixo do limite inferior do normal podem ser suficientes para manter uma erecção normal na maior parte dos homens, reconheceu o prelector. «Não se conhece o nível mínimo de testosterona circulante para manter a erecção – reconheceu o orador – mas cerca de 65% dos homens com hipogonadismo podem melhorar a função eréctil com terapêutica de testosterona».

O tratamento da SDT melhora a saúde e o bem-estar gerais, a vasodilatação peniana e a função endotelial, e a resposta aos inibidores da PDE5, sublinhou o orador, especificando que a melhoria da função sexual depende sobretudo do restabelecimento da erecção e não da satisfação do desejo sexual e orgásmico. «Uma proporção significativa de homens que não respondem aos inibidores da PDE5 têm défice de testosterona». A terapêutica

com testosterona pode transformar mais de metade destes homens em respondedores», salientou o especialista, adiantando que, num estudo, cerca de 35% dos homens responderam à monoterapia com testosterona, mas «quando usamos testosterona + inibidores da PDE5 há melhor resposta do que com cada uma destas intervenções em monoterapia».

Quanto ao modo de iniciar o tratamento, o Prof. Vendeira não se pronunciou sobre a escolha de testosterona, inibidores da PDE5 ou ambos. «Provavelmente, havendo défice de testosterona, será melhor começar com a testosterona, porque será um tratamento etiológico», admitiu.

Segundo as actuais recomendações, a avaliação inicial de todos os homens com DE e/ou líbido diminuída deve incluir o doseamento da testosterona sérica. Estas disfunções com ou sem défice de testosterona pode estar relacionada com co-morbilidades. «Homens com DE e/ou libido diminuída e défice de testosterona documentado são candidatos a terapêutica com testosterona», acentuou o orador. Uma resposta inadequada ao tratamento obriga a uma reavaliação das causas da ED; na presença de défice de testosterona e níveis *borderline* desta hormona pode ser feito um ensaio terapêutico de três meses; na ausência de resposta, o tratamento deve ser suspenso. Como uma resposta adequada pode ser efeito placebo, é necessária avaliação contínua antes de instituir um tratamento de longo prazo. O orador notou que há evidência sugerindo um efeito sinérgico entre testosterona e inibidores da PDE5 em homens com hipogonadismo ou níveis *borderline* da hormona; embora estas observações requeiram mais estudos, o tratamento de combinação deve ser considerado em doentes com hipogonadismo e DE que não respondem a monoterapia com cada agente.

Testosterona e Cancro da Próstata

O Prof. António Martin Morales, do Hospital Universitário de Carlos Haya, em Málaga, Espanha, debruçou-se sobre a tão falada relação entre testosterona e o cancro da próstata (CP).

O tratamento do hipogonadismo com testosterona tem vindo progressivamente a implantar-se, e o número de sobreviventes de cancro da próstata com sintomas de hipogonadismo e que requerem

«Um dos princípios da Medicina baseada na evidência é que os conceitos que não resistem ao escrutínio científico devem ser postos de parte. Chegou a altura de tomar esta atitude com a crença de que a testosterona promove o desenvolvimento de CP»

Prof. António Martin Morales

«O CP não está relacionado com a testosterona plasmática. Elevadas concentrações de testosterona não têm sido associadas a características preocupantes do cancro da próstata. A testosterona baixa não protege contra cancro da próstata. Estudos de terapêutica com testosterona não tem sido associados a taxas mais elevadas de cancro»

Prof. António Martin Morales

«A evidência indica claramente que há um limite para a capacidade de os androgénios estimularem o crescimento do cancro da próstata»

Prof. António Martin Morales

«A perspectiva histórica mostra que não existe nem nunca existiu uma base científica para a crença de que a testosterona origina o crescimento do CP»

Prof. António Martin Morales

«Existe alguma evidência que sustenta a hipótese de que a testosterona pode ser protectora contra perturbações neuro-inflamatórias e neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, esclerose múltipla, défice cognitivo ligeiro e depressão»

Prof. Ferdinando Fusco

«O Testopatch® é muito confortável, esteticamente agradável, e tem a testosterona regularmente distribuída por uma matriz com características específicas de libertação, que é parcialmente regulada por estas características e pelo *stratum corneum* da pele do doente»

Prof. Ferdinando Fusco

«O perfil farmacocinético do Testopatch® mostra subida das concentrações de testosterona nas primeiras nove horas após aplicação, mantidas durante as 48 horas de exposição, com níveis médios no intervalo entre valores baixos e médios-normais de testosterona. Os níveis plasmáticos de testosterona aumentam proporcionalmente à dose, e declinam rapidamente após remoção do penso»

Prof. Ferdinando Fusco

«Em 85% dos doentes do grupo penso transdérmico, os níveis de testosterona plasmática subiram acima de 10,4 nmol/L e permaneceram estáveis ao longo do tempo»

Prof. Ferdinando Fusco

«Os doentes mostraram elevadas taxas de adesão e nenhum abandonou o tratamento por reacções da pele»

Prof. Ferdinando Fusco

tratamento com testosterona é cada vez maior; por isso, é importante conhecer essa relação, defendeu o orador.

Infelizmente, afirmou o especialista, «existe um medo antigo, intenso, profundamente enraizado e muito espalhado de utilizar testosterona». Definir a relação entre testosterona e cancro da próstata é muito importante, porque, embora a terapêutica com testosterona tenha mostrado melhorar a função sexual, a densidade óssea e a com-

posição do corpo, nenhum destes benefícios compensará se a terapêutica com testosterona aumentar o risco de cancro da próstata, sublinhou o Prof. Morales.

Em 1941, recordou o prelector, Huggins *et al.* publicaram um estudo demonstrando que a castração em homens com CP metastático baixava rapidamente a fosfatase ácida, e a administração de testosterona aumentava-a. Noutro estudo, verificaram que a castração proporcionava rápidos

benefícios clínicos, enquanto a administração de testosterona causava aumento das dores ósseas. «Os investigadores concluíram que se a testosterona leva ao crescimento do CP, é um factor de risco para CP», disse o Prof. Morales, “mas a experiência de outros investigadores dessa época não revelou progressão do CP com testosterona exógena, e até demonstrou benefício clínico em alguns doentes”. Prout e Brewer relataram resultados de administração diária de injeções de testosterona a 26 homens com doença nos estádios C e D, dos quais 20 não tinham sido submetidos a castração ou a outro tratamento hormonal. «A maioria destes indivíduos experimentou um aumento da sensação de bem-estar, e alguns, uma vaga diminuição da dor». Além disso, os autores verificaram que a resposta da fosfatase ácida à testosterona era «extremamente variável», frisou o especialista, acrescentando: «um dos princípios da Medicina baseada na evidência é que os conceitos que não resistem ao escrutínio científico devem ser postos de parte. Chegou a altura de tomar esta atitude com a crença de que a testosterona promove o desenvolvimento de CP».

Todas as previsões de um modelo de CP dependente da testosterona têm-se demonstrado incorrectas. «O CP não está relacionado com a testosterona plasmática. Elevadas concentrações de testosterona não têm sido associadas a características preocupantes do cancro da próstata. A testosterona baixa não protege contra cancro da próstata. Estudos de terapêutica com testosterona não tem sido associados a taxas mais elevadas de cancro», afirmou o Prof. Morales.

Fowler e Whitmore reconheceram, em 1981, que o efeito negativo da administração de testosterona só ocorria em homens castrados, prosseguiu o Prof. Morales, e que o impacto negativo da admi-

nistração de testosterona em homens não tratados parecia ser pequeno. Esta observação, salientou, «foi esquecida ou posta de parte nos anos 80, quando ocorreram mudanças significativas no diagnóstico e tratamento do cancro da próstata».

O aparente paradoxo segundo o qual o CP regride com a castração e níveis elevados de testosterona não levam ao desenvolvimento de cancro, é resolvido, segundo o especialista, por um modelo de saturação, em que a estimulação máxima do cancro é atingida com níveis relativamente baixos de testosterona. Este modelo, acrescentou, é consistente com a observação de que os androgénios exercem os seus efeitos prostáticos sobretudo através da ligação ao receptor de androgénios, e que a ligação máxima é atingida com concentrações plasmáticas de testosterona muito abaixo do intervalo fisiológico. “A evidência indica claramente que há um limite para a capacidade de os androgénios estimularem o crescimento do cancro da próstata”, e “um modelo de saturação baseado na ligação ao receptor de androgénios fornece um quadro conceptual satisfatório para explicar os efeitos da castração, bem como o impacte *minor* da administração de testosterona em homens não castrados”.

De acordo com o orador, «a perspectiva histórica mostra que não existe nem nunca existiu uma base científica para a crença de que a testosterona origina o crescimento do CP; abandonar este mito moderno permitirá explorar hipóteses alternativas sobre a relação entre testosterona e CP, que podem ser, clínica e cientificamente, compensadoras. De facto, há evidência recente de estudos *in vitro* com linhas celulares, que sugere que os androgénios podem ter uma influência benéfica no CP, promovendo um fenótipo menos agressivo», concluiu.