
Revisão

Fatores psicofisiológicos na terapia de reposição hormonal em homens

Psychophysiological factors in the hormonal reposition therapy in males

**Ana Carolina M. Molle^{a, e}, Ivna C. N. Matheus^a, Jeane R. Lucena^a, Lianna Nunes^a,
 Lívia S. Oliveira^a, Alfred Sholl-Franco^{b, c, e}**

^a Instituto de Psicologia, Centro de Filosofia e Ciências Humanas, UFRJ, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; ^b Programa de Neurobiologia, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Centro de Ciências da Saúde, UFRJ, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; ^c Núcleo de Neurociências e Ciências da Saúde, ICC, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

Resumo

O presente estudo buscou revisar alguns aspectos relacionados com a andropausa e com a reposição hormonal masculina. Entretanto, a literatura existente ainda não conseguiu estabelecer certezas devido à variabilidade de expressão da andropausa e à falta de sintomas específicos, além das correlações encontradas entre os níveis de testosterona e os sintomas serem ainda pouco significativas. Entre tais sintomas, pode-se dar ênfase à disfunção sexual, aumento da proporção de gordura corporal, diminuição de massa muscular, depressão, entre outros. A terapia de reposição hormonal é um tratamento que leva a uma melhora na ocorrência de alguns destes sintomas, porém não é indicada a todo paciente, já que é recomendável estabelecer um balanço individual entre benefícios e possíveis efeitos colaterais. © Ciências & Cognição 2004; Vol. 03: 04-09.

Palavras-chave: andropausa; testosterona; terapia de reposição hormonal; cognição.

Abstract

This study aimed to explain some aspects related to andropause and to male hormonal reposition therapy. However, the current scientific literature does not establish definitive concepts due to andropause expression variability and to absence of specific symptoms, as well as to considered yet non-relevant correlation between testosterone levels and symptoms. Among the symptoms can be emphasize the sexual dysfunction, increase of corporal fat proportion, decrease of muscle mass, depression, and others. Hormonal reposition therapy treatment may improve significantly the simptoms, but it is not recommended to all patients since it is recommended to establish a case by case balance between benefits and possible non expected adverse effects. © Ciências & Cognição 2004; Vol. 03: 04-09.

Key Words: andropause; testosterone; hormonal reposition therapy; cognition.

^e – A. C. Molle é Graduanda do Curso de Psicologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Endereço para contato: Praia de Botafogo, 96/409, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ 22250-040, Brasil. Telefone: +55 (21) 2237-5177. E-mail: anacarolinammolle@yahoo.com; A. Sholl-Franco é Biólogo (FAMATh), Especialista em Neurobiologia (UFF), Mestre e Doutor em Ciências (UFRJ). Atua como Professor no Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF – UFRJ) e Coordenador do Núcleo de Neurociências e Ciências da Saúde do Instituto de Ciências Cognitivas (ICC) e Orientou este trabalho. Endereço para contato: Sala G2-032, Bloco G – CCS, Programa de Neurobiologia – IBCCF- UFRJ, Av. Brigadeiro Trompowski S/N – Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ 21.941-590, Brasil. Telefone: +55 (21) 2562-6562. E-mail: asholl@biof.ufrj.br.

1. Introdução

O climatério masculino, ou andropausa caracterizada por um hipogonadismo, foi descrito pela primeira vez em 1939, como o declínio da testosterona plasmática em homens acima de 50 anos. A partir dos anos 60, trabalhos científicos confirmaram estas descobertas e identificaram uma redução no fluxo sanguíneo nos testículos, com redução significativa na síntese da testosterona (Seidman *et al.*, 2001).

A validade do termo “andropausa” vem sendo discutida devido à sua aparente equivalência ao fenômeno da menopausa (Novák *et al.*, 2002), relativo à queda nos níveis de hormônios sexuais em mulheres, contudo, na mulher essa condição implica na falência dos ovários e no repentino fim de seu ciclo reprodutivo, enquanto no homem a fertilidade é mantida (Vermeulen, 2000). A fim de evitar falsas relações de equivalência, foi sugerido, no Congresso da Sociedade Austríaca de Andrologia, o uso do termo “insuficiência androgênica parcial do homem”, ou PADAM, do inglês “*partial androgen deficiency of the aging male*”, em 1994.

Com o avançar da idade, o homem diminui a produção de vários hormônios, principalmente a dos chamados esteróides sexuais. A redução dos níveis de testosterona é natural após os 40 anos de idade, diminuindo cerca de 1% ao ano (Ballone, 2002) e torna-se mais aparente depois dos 50 anos. Essa queda hormonal pode ou não levar a um quadro de andropausa. Nos casos em que acontece, não há uma faixa de idade determinada para o início dos sintomas, embora eles apareçam frequentemente entre os 60 e 70 anos de idade. Uma possível precocidade neste processo pode ser explicada através de fatores como estilo de vida, dieta, tabagismo, drogas, álcool e estresse físico ou psíquico (Gomes, 2002), além de doenças crônicas como diabetes, artrite reumatóide, ateromatose, insuficiência hepática, renal ou pulmonar e o uso de medicamentos como antihipertensivos, neurolépticos, cetoconazol e corticóides (Vermeulen, 2000).

Os sintomas relacionados a esse quadro clínico incluem o aumento da proporção de gordura corporal, alterações no perfil lipídico no sangue, diminuição da massa muscular, tendência à osteoporose, sudorese, diminuição da libido, dificuldade de ereção, dificuldade de concentração, problemas de memória, fadiga, apatia, desencorajamento, ansiedade, depressão, queda de pêlos, irritabilidade, insônia e diminuição da sensação de bem-estar (Heinemann *et al.*, 2003)

Não se sabe exatamente se os sintomas da andropausa são acarretados pela diminuição de testosterona, ou se são decorrentes de outras alterações no complexo mecanismo de controle hormonal do organismo. Mais ainda, não se sabe se são uma adaptação fisiológica ao envelhecimento ou um evento patológico (Vance, 2003).

2. Mecanismo de controle dos hormônios sexuais

O eixo HPG (hipotalâmico-hipofisário-gonadal) é o responsável pela regulação da produção dos hormônios sexuais, o que irá ocorrer através de interações entre o hipotálamo, a hipófise (pituitária) e as gônadas. O GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) do hipotálamo regula a liberação de LH e FSH pela hipófise anterior e os testículos produzem, através das células de Leydig, e secretam a testosterona comandados por estas gonadotrofinas. Os hormônios sexuais têm diversos efeitos no corpo e também retro-alimental o sistema por atuarem ao nível da hipófise e do hipotálamo (Novák *et al.*, 2002). O hipogonadismo, além de resultar em baixos níveis de testosterona e a elevados níveis de hormônio luteinizante (LH), pode ser, algumas vezes, resultante de alterações neste eixo (Bulcão *et al.*, 2004, para revisão).

Os testículos são os principais responsáveis pela produção de androgênios, ainda que pequenas quantidades sejam secretadas pelas glândulas supra-renais e em outros locais. A testosterona é o androgênio mais abundante e responsável pela maioria

dos efeitos hormonais masculinizantes (Blair *et al.*, 2002). Entretanto, outros hormônios, como os DHEAs, representados pela dehidroepiandrosterona (DHEA) e pelo dehidroepiandrosteronasulfato (DHEAS), apresentam importantes papéis. Estes últimos são androgênios liberados pelo córtex das glândulas supra-renais, que têm seus níveis plasmáticos diminuídos com o avanço da idade (Vermeulen, 2000). Assim, suspeita-se que estes esteróides também possam estar envolvidos no processo fisiológico de envelhecimento. Isto tem sido confirmado pelo fato de muitos estudos demonstrarem um aumento no bem-estar físico e psicológico em homens idosos quando submetidos à administração exógena de DHEA (Baulieu, 2003).

3. Manifestações bioquímicas da andropausa

A maior parte da testosterona em circulação é a testosterona ligada a uma globulina, a SHBG (globulina de ligação de hormônio sexual), sem efeitos biológicos muito claros. Outra fração que não está destinada a esta ligação é a testosterona livre ou biodisponível, responsável pelos efeitos conhecidos dos andrógenos (Vance, 2003). Com o envelhecimento, a testosterona que antes circulava livremente, tende a ligar-se às globulinas, aumentando os níveis de SHBG e conseqüentemente diminuindo os níveis de testosterona livre numa proporção em torno de 50% em relação à dos homens mais jovens (Heinemann *et al.*, 2003).

Além desse declínio nas frações de testosterona, o envelhecimento é associado a mudanças em outros sistemas hormonais, incluindo quedas nos níveis de GH (hormônio do crescimento), IGF-1 (fator de crescimento semelhante a insulina do tipo I), melatonina e DHEA (Novák *et al.*, 2002).

3.1. Diagnóstico

O critério de diagnóstico para a andropausa é objeto de debate para os médicos especialistas. Uma Conferência de

Consenso em Andropausa, realizada em abril de 2000 e patrocinada pela Sociedade de Endocrinologia, estabeleceu padrões para a avaliação de possível hipogonadismo em homens adultos. O método utilizado para o diagnóstico inclui a dosagem sérica de testosterona pela manhã, níveis de LH e de prolactina. O quadro de andropausa pode ser considerado se o nível sérico de testosterona estiver abaixo de 150ng/dl e os níveis de LH e prolactina estiverem normais (Vance, 2003). Vance (2003) ainda sugere que a determinação desse valor para os níveis séricos de testosterona é de alguma forma arbitrária e não pode excluir definitivamente a presença de uma lesão hipofisária; neste caso, é recomendada a ressonância magnética da hipófise. Doenças concomitantes, como depressão clínica, transtornos de personalidade, deficiência cognitiva leve, hipotireoidismo e fibromialgia também podem confundir o diagnóstico, assim como doenças crônicas, estresse, ritmo circadiano e o uso de medicações (Tan e Culberson, 2003).

O complexo conjunto de sintomas derivados do hipogonadismo associado as anormalidades laboratoriais pode ser um forte indicativo da necessidade de terapia de reposição de testosterona.

4. Reposição hormonal

Nicholls (2003) afirma que o fisiologista francês Charles Edouard Brown-Séquard foi a primeira pessoa a relatar, em 1889, os supostos benefícios da reposição hormonal, ao se sentir rejuvenescido após injetar extratos de testículos de cachorro em si mesmo. Outras tentativas, com o mesmo propósito, foram feitas nas primeiras décadas do século XX. Serge Voronoff começou a transplantar testículos de macaco ou “glândulas de macaco”, e Eugen Steinach argumentou que testículos produtores de espermatozoides seriam convertidos em testículos produtores de hormônios sexuais após ser feita vasectomia.

Essas terapias populares foram mais tarde elucidadas e hoje se sabe que seu sucesso foi devido ao que chamamos de efeito

placebo. A quantidade de testosterona nos preparados de Brown-Séquard era quatro vezes menor que a dose necessária para a obtenção de efeitos biológicos; as complexidades de transplantes tornam mais provável que as glândulas implantadas de Voronoff teriam sido rapidamente rejeitadas e pensa-se que a vasectomia nada tem com a produção de hormônios sexuais. Entretanto, apesar destes tratamentos não funcionarem efetivamente, havia uma verdade por trás destas tentativas. Recentemente, diversas pesquisas sobre o tema têm sido realizadas e os benefícios da reposição hormonal já podem ser sentidos.

A terapia de testosterona é recomendada somente na presença de um ou mais sintomas atribuíveis ao baixo nível hormonal, dosagens de testosterona mostrando níveis baixos e alterações compatíveis de outros hormônios responsáveis pela regulação dos testículos (SBU, 2004).

Anteriormente, esta reposição hormonal se dava através do uso de ésteres de testosterona de longa duração que demandavam injeções intramusculares. No entanto, novas formulações permitem que a testosterona seja inserida de forma menos dolorosa e mais fisiológica (Vance, 2003), utilizando-se aplicação transdérmica com gel, cremes ou adesivos cutâneos, além da possibilidade de ingestão de tabletes de testosterona por via oral.

Os resultados do tratamento devem ser percebidos pelo paciente através de uma melhora do bem-estar geral, estado de alerta, vigor e humor, assim como da libido e da atividade sexual, aumento da massa e força musculares, da densidade mineral óssea e da melhora no perfil metabólico do paciente. Além da terapia de reposição hormonal, é recomendável uma suplementação com vitaminas, sais minerais e oligoelementos para melhorar a atividade mental; de antioxidantes e aminoácidos para ajudar na liberação de neurotransmissores cerebrais melhorando o interesse sexual e o prazer em geral pela vida (Ballone, 2002).

A decisão final em se utilizar o tratamento de reposição ou não vai depender, no final, do balanço entre os benefícios esperados e eventuais efeitos colaterais, como eritrocitose, edema, ginecomastia (Tan e Culberson, 2003), policitemia, supressão da produção de esperma, piora da apnéia do sono, na alta densidade de lipoproteínas e na concentração de colesterol (Vance, 2003).

Antes de se começar qualquer terapia substitutiva, o paciente deve, com cuidado, ser examinado para certificar-se da ausência de contra-indicações, como problemas hepáticos, já que a testosterona sintética é metabolizada pelo fígado e pode causar danos a este órgão; pessoas com fatores de risco para problemas cardíacos podem ter seu quadro agravado; e indivíduos com câncer de próstata podem sofrer com o crescimento do tumor (SBU, 2004).

Ainda é necessário um estudo a longo prazo para que possamos nos tornar confiantes de que a reposição de androgênios é segura em pacientes com andropausa. Apesar da segurança a longo prazo ainda não ser determinada, em geral, existe confiança de que pelo menos 3 ou 4 anos de terapia seja seguro (Tan e Culberson, 2003). Antes que médicos possam prescrever terapia de reposição de androgênio para uma grande fração da população de homens idosos, seria ideal que um teste de longo prazo, controlado por placebo (Hoffman, 2001), de terapia de testosterona fosse iniciado. Esses testes nos permitiriam aprender mais sobre a história natural da andropausa, e determinar se essa terapia possui efeitos em fatores como densidade óssea, força muscular e qualidade de vida.

4.1. Efeitos da testosterona na cognição

Tan e Culberson (2003) mostraram que a testosterona aumenta a comunicação intercelular entre neurônios através de diferentes tipos de receptores para androgênios presentes em células neuronais. A testosterona pode ter efeitos não genômicos na serotonina, dopamina, acetilcolina, assim como na sinalização por cálcio.

Estudos foram elaborados para verificar se a testosterona possui papel de manutenção no comportamento sob os aspectos de memória. Nicholls (2001), ao tratar destes aspectos, remete-se ao estudo de Robert S. Tan (2001) no qual a perda de memória aparece como terceiro mais freqüente sintoma ligado à andropausa. Há fortes evidências de que estrógenos e andrógenos teriam um papel protetor contra a neurodegeneração (Bulcão *et al.*, 2004, para revisão).

Outros fatores pesquisados foram velocidade motora, flexibilidade cognitiva, e humor. Os resultados sugeriram que a suplementação de testosterona pode modificar a cognição em homens mais velhos, porém é provável que isso ocorra devido à influência da testosterona sobre o estrogênio.

4.2. A testosterona e a libido

Foi demonstrado que a perda da libido e a disfunção erétil são dois processos dependentes, porém separados. De forma abrangente, libido tende a ser um evento central e depende de funções cerebrais. Em contraste, a disfunção erétil tende a ser um evento local, comumente causada por uma insuficiência vascular, mas pode também resultar de questões psicológicas incluindo estresse, o que lhe confere alguns componentes centrais. Acredita-se que a testosterona pode, em parte, ajudar na disfunção erétil através de seus efeitos vasodilatadores.

O efeito da testosterona na libido pode ser resultado de sua ação em receptores cerebrais assim como em receptores no pênis. A libido é melhorada na presença de testosterona se comparada a estudos com placebo. Os efeitos na libido são geralmente aceitos, mas os efeitos nas funções eréteis são mínimos. Corroborando isso, Vermeulen (2000) diz que níveis de testosterona estão proporcionalmente relacionados com a freqüência no intercuro sexual, ou seja, homens com maiores quantidades de testosterona desejam relações sexuais mais

vezes do que aqueles com níveis menores do mesmo hormônio.

4.3. Aspectos psicológicos associados: depressão e ansiedade

Seidman e colaboradores (2001) sugerem que o hipogonadismo não-tratado pode estar associado ao desenvolvimento de depressão. Neste mesmo caminho, Delhez e colaboradores avaliaram se havia um quadro depressivo em homens que apresentavam sintomas de andropausa, segundo a escala de Carroll. Os resultados encontrados apontaram para uma correlação significativa entre a escala Carroll e a testosterona livre, indicando que seu declínio provavelmente estaria associado aos sintomas depressivos, porém, sintomas de depressão menor, já que não refletiam níveis patológicos. No mesmo estudo (Delhez *et al.*, 2003), a ansiedade foi medida pelo Questionário Geral de Saúde através da dimensão de “ansiedade-insônia”. Os resultados não mostraram diferenças nos níveis de ansiedade entre sujeitos hipo e eugonadais. Sabe-se que este sintoma faz parte do quadro da andropausa, porém não foi ainda possível comprová-lo através de pesquisa em humanos.

Além disso, a qualidade de vida de indivíduos, durante a andropausa, foi medida através do Questionário Mundial de Qualidade de Vida, da Organização Mundial de Saúde. Apesar de não terem sido encontradas relações entre a qualidade de vida e a deficiência de testosterona, parece que a condição normalmente tem um impacto negativo na qualidade de vida. Por tal motivo, foi sugerida a medição deste item especificamente orientada em fatores vasomotores, sexuais e psicossociais (Delhez *et al.*, 2003).

5. Conclusões

A andropausa ainda é uma condição muito controversa e pouco conhecida. Diversos estudos procuram por dados contundentes na busca de uma base sólida para a discussão de cada vez mais questões

relacionadas. Infelizmente, ainda não se conseguiu tais comprovações apesar de diversas tentativas, porém um caminho já começa a ser traçado.

Como se pôde observar através deste estudo, conseqüências da deficiência de testosterona parecem ser mais salientes ao nível físico que ao nível psicológico, quando testadas cientificamente. Ao tratar especificamente da terapia de reposição hormonal, ainda se procura o androgênio ideal, específico para órgãos e alvos, e sem efeitos direcionados a outras funções metabólicas ou fisiológicas.

Fica claro que o papel dos níveis de testosterona é primordialmente importante na caracterização do quadro de andropausa, porém os sinais e sintomas de envelhecimento em homens são, sem dúvida, de origem multifatorial.

6. Referências bibliográficas

Ballore, G.J. (2002). *Andropausa*. Retirado em 15/05/2004, World Wide Web: <http://www.gballone.sites.uol.com.br/geriat/andropausa.html>.

Baulieu, E. (2003). Androgens and aging men. *Mol. Cel. Endocrinol.*, 198, 41-49.

Blair, M. F., Connors, B. W. e Paradiso, M. A. (2002). *Neurociências – desvendando o sistema nervoso*. ArtMed: Porto Alegre.

Bulcão, C. B.; Carange, E.; Carvalho, H. P.; Ferreira-França, J. B.; Kligerman-Antunes, J.; Backes, J.; Landi, L. C. M.; Lopes, M. C.; Santos, R. B. M. e Sholl-Franco, A. (2004). Aspectos fisiológicos, cognitivos e psicossociais da senescência sexual. *Ciências e Cognição*, 1, 54-75. Retirado em 10/06/2004, World Wide Web: <http://geocities.yahoo.com.br/cienciasecognicao/>.

Delhez, M.; Hansenne, M. e Legros, J. (2003). Andropause and psychopathology: minor symptoms rather than pathological ones. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 863-874.

Gomes, M. C. O. (2002). *Andropausa, a menopausa do homem*. Retirado em 18/06/2004, World Wide Web:

http://www.biosaude.com.br/artigos/index.php?id=219&idme=28&ind_id=29.

Heinemann, L. A. J.; Saad, F.; Zimmermann, T.; Novak, A.; Myon, E.; Badia, X.; Potthoff, P.; T'Sjoen, G.; Pöllänen, P.; Goncharow, N. P.; Kim, S. e Giroudet, C. (2003). The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: Update and compilation of international versions. *Health Qual. Life Outcomes*, 1-15. doi: 10.1186/1477-7525-1-15. Published online em maio de 2003. Retirado em 20/05/2004, World Wide Web: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=155679>.

Hoffman, A. R. (2001). Should we treat Andropause? *Am. J. Med.*, 111, 322-323.

Nicholls, H. (2001). Andropause affects cognitive function. *Trends Endocrinol. Metabol.*, 12, 433.

Nicholls, H. (2003). Andropause for Thought. *Endevour*, 27, 99.

Novák, A.; Brod, M. e Elbers, J. (2002). Andropause and quality of life: findings from patient focus groups and clinical experts. *Maturitas*, 43, 231-237.

Seidman, S. N.; Araujo, A. B.; Roose, S. P. e McKinlay, J. B. (2001). Testosterone level, androgen receptor polymorphism, and depressive symptoms in middle-aged men. *Biol. Psych.*, 50, 371-376.

SBU – Sociedade Brasileira de Urologia (2004). *Sua Saúde urológica – Qualidade de Vida*. Retirado em 20/06/2004, World Wide Web:

http://www.sbu.org.br/geral_biblioteca_andropausa.asp.

Tan, R. S. (2001). Memory loss as a reported symptom of andropause. *Arch. Androl.*, 47, 185-189.

Tan, R. S. e Culberson, J. W. (2003). An integrative review on current evidence of testosterone replacement therapy for the andropause. *Maturitas*, 45, 15-27.

Vance, M. L. (2003). Andropause. *Growth Hormone & IGF Res.*, 13, S90-S92.

Vermeulen, A. (2000). Andropause. *Maturitas.*, 34, 5-15.

Vermeulen, A.; Deslypere, J. P. e De Meirleir, K. (2003). A new look to the andropause: Altered function of the gonadotrophs. *J. Steroid Biochemistry.*, 32, 163-165.