**OS EFEITOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA ANDROPAUSA**

RANGEL, Ana Luísa Ferreira de Rezende

*Discente do quarto período do curso de graduação em Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC*

anarezendemed@gmail.com

EGIDIO, Milena Borges de Abreu

*Discente do quarto período do curso de graduação em Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC*

milenabae44@gmail.com

RODRIGUES, Matheus Ferreira

*Discente do quarto período do curso de graduação em Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC*

*matheuscap300@gmail.com*

MANGIAVACCHI, Bianca Magnelli

*Doutora em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro – UENF. Coordenadora do curso de graduação em Medicina e Professora do curso de graduação em Enfermagem da Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC*

bmagnelli@gmail.com

ISTOE, Carolina Crespo

*Doutoranda do Programa de Ciências Aplicadas à produtos da Saúde da Universidade Federal Fluminense- UFF. Professora dos cursos de graduação em Medicina e Enfermagem da Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC*

carolcistoe@yahoo.com.br

**INTRODUÇÃO**

 A Terapia de Reposição Hormonal tem sido objeto de muita discussão e especulação entre os homens, o que gera diversas consequências no diagnóstico e tratamento da andropausa. As medicações análogas da testosterona, que interagem com os receptores de andrógenos no tecido já estão há um bom tempo no mercado, todavia ainda existem grandes dúvidas acerca da TRH. A principal dúvida gira em torno da ação de hipertrofia causada pela testosterona (TST), que pode acelerar processos cancerígenos, gerando a hipertrofia prostática, pois a elevação dos níveis de estradiol pode estimular o crescimento destes tumores (BONACCORSI, 2001; CORONA et al., 2020).

E, para dar conta do objeto de estudo dessa investigação, foram delineados o seguinte objetivo geral: Conhecer os efeitos da TRH na andropausa. E os seguintes objetivos específicos: Determinar os hormônios relacionados com a reprodução masculina, a produção da TST, rastrear os achados relacionados aos benefícios e riscos da TRH e por fim discutir os achados relacionados ao método terapêutico na andropausa.

**MATERIAIS E MÉTODOS**

O presente manuscrito tem como objetivo identificar, conhecer, averiguar, discutir e relacionar os efeitos da TRH na andropausa, comparando os seus benefícios e riscos, por meio da utilização do método indutivo e a revisão da literatura relacionada com os efeitos da TRH na andropausa em um período de 31 anos. Tal método permite um diagnóstico acerca do tema proposto, podendo sintetizar as informações de diversos estudos. Foi feito uma revisão por meio da consulta das bases de dados principalmente do SCIELO e demais periódicos. Foi utilizado a consulta de dados baseado nas palavras-chave andropausa, terapia de reposição hormonal e testosterona.

**DESENVOLVIMENTO**

Com o aumento da expectativa de vida, a andropausa, se tornou comum entre os homens, que é caracterizado por uma condição que ocorre devido a uma diminuição da concentração de TST sérica em níveis menores que 300 ng/dL e níveis de TST livre abaixo de 6,5 ng/dL (MARTITS & COSTA, 2005).

A diminuição ocorre principalmente devido a menor estimulação do HCG , que diferentemente do sexo feminino, a redução da produção de hormônio gonadotrófico é de forma lenta e gradual, devido à diminuição da perfusão sanguínea nos testículos dos homens acima de 50 anos de idade (CUNHA,2020).

A sintomatologia costuma acontecer com o avanço da idade, visto que a partir dos 40 anos de idade, 1,2% dos níveis de TST livres sofrem um decréscimo anual, como também 1% do hormônio ligado à albumina. Além disso, há um aumento da SHBG, ou seja, mais TST é desviada para a forma não-livre, diminuindo a quantidade biodisponível. Isso acontece em 20% de homens acima de 60 anos, 30% acima de 70 anos e 50% acima de 80 anos(CUNHA,2020). À vista disso, o objetivo da TRH é o alívio dos sintomas relacionados à insuficiência androgênica e restabelecimento dos níveis fisiológicos da TST.

Ademais, o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal necessita se manter funcionante para haver a regularidade da produção da TST, mesmo sabendo que pequena parte do hormônio produzido é pelas glândulas adrenais. Entretanto, certos tipos de hábitos ou condições de saúde podem interferir nessa regularidade, como o tabagismo, cardiopatias, diabetes, obesidade, hepatopatias, uso de certos medicamentos e depressão (CUNHA,2020).

Posto isso, a principal modalidade de tratamento é a TRH com medicamento análogos da TST. Ela é indicada quando há presença de sintomas sugestivos de deficiência androgênica, caracterizando a andropausa (MARTITS & COSTA, 2005).

Sabe-se que o TRH é a principal modalidade de tratamento para a andropausa. Em vista disso, a reposição deste andrógeno considera algumas características da molécula e também a via de absorção a ser escolhida para cada paciente.

Nesse enleio, apesar da molécula TST apresentar alta absorção intestinal, ela é metabolizada rapidamente pelo fígado, sendo esse o principal desafio para a manutenção dos níveis séricos fisiológicos em pacientes hipogonadais (EDELSTEIN et al., 2007). No início dos estudos para a TRH na andropausa esse era o maior problema na criação de medicações derivadas da TST, o aumento do tempo de meia vida da droga dentro do organismo.

Neste enredo, a TST foi inicialmente isolada e sintetizada em laboratório em 1935 e logo introduzida no mercado na forma de implantes subdérmicos, sendo considerada a principal abordagem terapêutica para o tratamento de hipogonadismo na época (PFEIL & DOBS, 2008).

Diante disso, hoje se tem disponível diversas modalidades terapêuticas, utilizando diferentes rotas de administração (oral, intramuscular, e tópica) e estratégias de liberação. Isso permitiu criar modalidade diferentes de terapêutica para cada paciente, aumentando as alternativas para melhorar a biodisponibilidade e farmacocinética. Como resultado, muitas destas abordagens contribuem para uma redução considerável dos efeitos adversos e aumento a adesão ao tratamento (FINDLAY et al., 1989; YAPAR & INAL, 2014; WILLIAMSON, 2019).

Desse modo, para Calixto (2019), as melhores modalidades de tratamentos são aquelas que podem ser controlados de forma rápida e prática, como as preparações transdérmicas, por exemplo, adesivos, gel e solução mantêm os níveis de TST sem provocar efeitos adversos, mimetizando níveis séricos normais diurnos.

Entende-se que contraindicações giram em torno dos metabólitos da testosterona. A testosterona endógena sofre ação da enzima aromatase que catalisa a reação da testosterona em estradiol, assim como também na testosterona exógena vinda da TRH. Posto isso, a TRH com TST é contraindicada na presença de cânceres de próstata e de mama, pois a elevação dos níveis de estradiol pode estimular o crescimento destes tumores (BONACCORSI, 2001; CORONA et al., 2020).

De acordo com a Academia Europeia de Andrologia, a TRH com TST também é contraindicada em homens com insuficiência cardíaca grave. Sintomas graves do trato urinário baixo e hematócrito >48-50%, representando contraindicações relativas que devem ser analisadas. O aumento do hematócrito é um grande risco para a saúde cardiovascular, pois deixa o sangue com um aspecto mais viscoso, sendo necessário a retirada de sangue em alguns casos, denominada sangria, para controle do hematócrito.

Os benefícios da reposição da TST são notados no tecido ósseo, quando há o aumento da densidade óssea, pois o processo de senescência no homem é acompanhado por uma diminuição na densidade mineral óssea. Para Rastrelli et all (2018) a deficiência da TST pode aumentar o risco de fraturas ósseas, sendo importante o controle dessa alteração tecidual. Isso é evidente, pois receptores androgênicos já foram documentados em osteoblastos humanos e desse modo os hormônios androgênicos atuam induzindo a replicação de osteoblastos humanos in vitro e modulam a função destas células (COLVARD et al., 1989).

Foi notado também uma diminuição do percentual de gordura, com uma leve alteração do peso corporal já que houve o ganho de massa magra. Em uma metanálise conduzida por Isidori et. al (2005) observou-se que a terapia de reposição com TST realizada durante nove meses foi capaz de reduzir 1,6 kg de gordura, aumentando a massa magra na mesma magnitude.

Além disso, os hormônios androgênicos possuem um papel fundamental no estímulo e manutenção da função sexual nos homens. A terapia de reposição hormonal com TST afeta a libido positivamente (BASARIA, 2014).

**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O manuscrito, que teve como objetivo fazer uma revisão sistemática da literatura acerca da terapia de reposição hormonal na andropausa, por meio do levantamento de dados em diversos periódicos. Na pesquisa, que foi baseada na busca de manscristos relacionados com as palavras-chave andropausa, terapia de reposição hormonal e testosterona, foram finalmente escolhidas as 17 referências que pela relevância clínica deram a sustentação às recomendações da presente diretriz.

Nesse contexto, foi possível determinar a importância da TST na manutenção da saúde e estilo de vida, a fisiologia da sua produção nas células de Leydig após o estímulo do LH e seus principais efeitos na TRH, como os benefícios constatados do aumento da densidade óssea e muscular, diminuição da gordura corporal e melhora na função e manutenção sexual. Entretanto, é contraindicado no caso de insuficiência cardíaca grave, pois aumenta o hematócrito, e nos cânceres de próstata e de mama, devido ao aumento de metabólitos indesejáveis ao tratamento. Além disso, as melhores formas terapêuticas são as transdémicas, como géis e adesivos. Posto isso, é necessário a análise multidisciplinar do paciente, para evitar os riscos cardíacos ou cancerígenos, ao ser prescrito a TRH na andropausa a análise da via terapêutica deve levar em conta a rotina do paciente e os demais riscos de cada via, como a hepatotoxidade da via oral em alguns medicamentos.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Baseado nas informações anteriores, compreende-se que a reposição hormonal de testosterona devido ao hipogonadismo em homens é de grande valia. Dessa forma, as disfunções do organismo que surgem na ausência deste hormônio são revertidas, mas diante das contraindicações é necessário manter acompanhamento médico analisar o histórico familiar do paciente e a história patológica pregressa de cada indivíduo para determinar a melhor terapêutica. Embora os resultados ainda estejam sendo documentados é necessário a realização de mais estudos, mas é evidente o quanto as diferentes formas de administração possibilitam que mais homens possam aderir a essa terapêutica, facilitando tanto a prescrição como o tratamento.

**REFERÊNCIAS**

BEERS, M.H.; BERKOW, R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17ª. ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc, 2003. Acesso em: 12 de set. de 2020.

BASARIA, S. Male hypogonadism. The Lancet, v. 383, p. 1250-1263, 2014. Acesso em: 25 de ago. de 2020.

BONACCORSI, A.C. Andropausa: Insuficiência androgênica parcial do homem idoso. Uma Revisão. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 45, n. 2, p. 123-133, 2001. Acesso em: 04 de set. de 2020.

BUVAT, J.; MAGGI, M.; GOOREN L.; GUAY, A.T.; KAUFMAN, J.; MORGENTALER, A.; SCHULMAN, C.; TAN, H.M.; TORRES, L.O.; YASSIN, A.; ZITZMANN, M. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. The Journal of Sexual Medicine, v. 7, p. 1627-1656, 2010. Acesso em 04 de set. de 2020.

CALIXTO, Igor Tupinambá; DE MELO PRAZERES, Tereza Cristina M. Uso da testosterona no envelhecimento masculino. Revista de Investigação Biomédica, v. 10, n. 3, p. 227-236, 2019. Acesso em: 07 de set. de 2020.

CORONA, G.; GOULIS, D.G.; HUHTANIEMI, I.; ZITZMANN, M.; TOPPARI, J.; FORTI, G.; VANDERSCHUEREN, D.; WU, F.C. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. Andrology, p.1-18, 2020. Acesso em: 12 de set. de 2020.

COLVARD, D.S.; ERIKSEN, E.F.; KEETING, P.E.; WILSON, E.M.; LUBAHN, D.B.; FRENCH, F.S.; RIGGS, B.L.; SPELSBERG, T.C. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. Endocrinology, v.86 n.3, p.854–857, 1989. Acesso em: 04 de set. de 2020.

CUNHA, Izi Vieira Nunes et al. Uma revisão dos principais sistemas transdérmicos de testosterona utilizados em terapias de reposição hormonal. 2020. Acesso em: 23 de ago. de 2020.

EDELSTEIN, D.; SIVANANDY, M.; SHAHANI, S.; BASARIA, S. The latest options and future agents for treating male hypogonadism. Expert Opinion on Pharmacotherapy, v. 17, p. 2991-3008, 2007. Acesso em: 07 de set. de 2020.

FINDLAY, J. C.; PLACE, V.; SNYDER, P. J. Treatment of primary hypogonadism in men by the transdermal administration of testosterone. The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 68, n. 2, p. 369-373, 1989. Acesso em:09 de set. de 2020.

ISIDORI, A.M.; GIANNETTA, E.; GIANFRILLI, D.; GRECO, E.A.; BONIFACIO, V.; AVERSA, A.; ISIDORI, A.; FABBRI, A.; LENZI, A. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. Clinical Endocrinology, v. 63, n. 4, p. 381-394, 2005. Acesso em: 04 de set. de 2020.

LISE, M.L.Z. et al .O abuso de esteróides anabólico-androgênicos em atletismo. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo , v. 45, n. 4, p. 364-370, Dec. 1999. . Acesso em: 12 de set. de 2020.

MARTITS, A.M.; COSTA, E.M.F. Diretrizes em foco: Tratamento e monitoramento da andropausa. Revista Associação Médica Brasileira, v. 51, n. 5, p. 121-132, 2005. Acesso em: 09 de set. de 2020.

MELO, Karla F.S. et al . Síndrome de insensibilidade aos andrógenos: análise clínica, hormonal e molecular de 33 casos. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo , v. 49, n. 1, p. 87-97, Feb. 2005. Acesso em: 07 de set. de 2020.

PFEIL, E.; DOBS A.S. Current and future testosterone delivery systems for treatment of the hypogonadal male. Expert Opinion Drug Delivery, v. 5, p. 471-481, 2008. Acesso em: 29 de ago. de 2020.

RASTRELLI, G.; MAGGI, M.; CORONA, G. Pharmacological management of lateonset hypogonadism. Expert Review of Clinical Pharmacology, v. 11, n. 4, p. 439- 458, 2018. Acesso em: 07 de set. de 2020.

SHOSKES, J.; WILSON, M.K.; SPINNER, M.L. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. Translational Andrology and Urology, v. 5, n. 6, 2016. Acesso em: 29 de ago. de 2020.

WILSON, J.D. Androgen abuse by athletes. Endrocrine Reviews, v. 9, n. 2, 1988. Acesso em: 12 de set. de 2020.