

HIPOGONADISMO MASCULINO

Resumo

O hipogonadismo masculino é definido como uma síndrome que resulta numa incapacidade dos testículos em produzir testosterona (deficiência androgênica) e espermatozóides em níveis normais. A terapia com testosterona é recomendada para homens sintomáticos, com o objetivo primário de se atingir níveis sanguíneos normais de testosterona. No Brasil, estão disponíveis no mercado medicamentos à base de testosterona nas seguintes formas farmacêuticas: soluções injetáveis, cápsula gelatinosa e solução tópica. A escolha da forma mais adequada depende da farmacocinética do medicamento, preferência dos pacientes, custos, conveniência e outros. Para fins de comparação de custo de tratamento neste Boletim, serão consideradas apenas os medicamentos injetáveis, que são de liberação prolongada e mesma via de administração (intramuscular), sem evidência de superioridade entre eles quanto ao alcance os níveis normais de testosterona e controle dos sintomas de hipogonadismo. No entanto, o Boletim comparou o custo de tratamento, tendo sido encontrada uma diferença de custo de tratamento de até 1169%.

A Doença

O hipogonadismo masculino é definido como uma síndrome que resulta numa incapacidade dos testículos em produzir testosterona (deficiência androgênica) e espermatozóides em níveis normais, devido à interrupção de um ou mais níveis do eixo hipotálamo-pituitário-gonadal (HPG).¹

Essas anormalidades podem ser resultantes de doença nos testículos, classificado como hipogonadismo primário. Já a doença da hipófise ou hipotálamo é classificada como hipogonadismo secundário. A diferença entre hipogonadismo primário e secundário é determinada medindo-se a concentração sanguínea de hormônio luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH).¹

O hipogonadismo primário resulta em baixos níveis de testosterona, comprometimento da espermatogênese (produção de espermatozóides) e em elevados níveis de gonadotrofinas (LH e FSH). O hipogonadismo secundário está associado a níveis baixos de testosterona e abaixo do normal de gonadotrofinas.¹

Essa classificação tem implicações terapêuticas porque a fertilidade pode ser restaurada com a estimulação hormonal adequada em pacientes com hipogonadismo secundário, mas não naqueles com hipogonadismo primário.¹



Recomenda-se fazer um diagnóstico de deficiência androgênica apenas em homens com sintomas e sinais consistentes e níveis sanguíneos de testosterona comprovadamente baixos.

Os sintomas e sinais de hipogonadismo não são específicos e são modificados pela idade, doenças preexistentes, severidade e duração da deficiência androgênica, bem como terapia prévia à base de testosterona. Recomenda-se que os níveis sanguíneos de testosterona sejam medidos em pacientes com as manifestações clínicas mostradas na Tabela 1.¹

Tabela 1. Sintomas e sinais sugestivos de deficiência androgênica.¹

- Desenvolvimento sexual incompleto, eunucoidismo (incapacidade reprodutiva, falta de caracteres masculinos secundários como: barba, voz grossa, abundância de pelos, testículos normais e desejo sexual) e ausência completa de sêmen;
- Redução da libido sexual;
- Diminuição das ereções espontâneas;
- Desconforto mamário, ginecomastia (aumento das mamas em homens, causado por excesso de estrogênios);
- Queda de pelos do corpo e redução da barba;
- Testículos muito pequenos ou encolhendo;
- Infertilidade, contagem baixa ou inexistente de esperma;
- Perda de peso, fraturas leves, baixa densidade mineral óssea;
- Redução da massa muscular e da força;
- Rubores e sudorese.

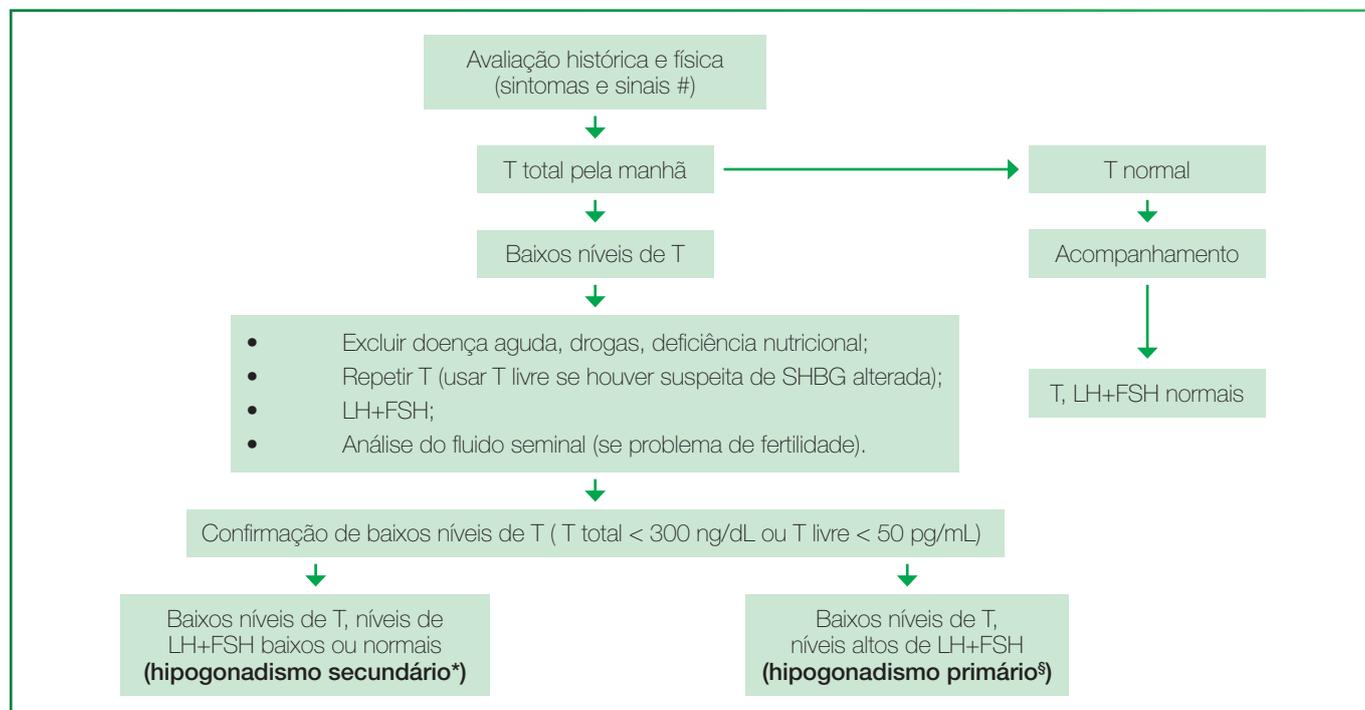
Sugere-se a medição dos níveis totais de testosterona pela manhã como teste diagnóstico inicial e a confirmação por meio da repetição da medida de testosterona total e, em alguns pacientes, a medida dos níveis de testosterona livre. É importante a confirmação dos níveis de testosterona, haja vista que em 30% dos casos os níveis de testosterona apresentam-se normais quando o exame é refeito. Além disso, 15% dos homens jovens saudáveis podem apresentar níveis bai-

xos desse hormônio num período de 24 horas.¹

Os níveis sanguíneos de testosterona variam significativamente de acordo com o ritmo circadiano (ciclo de 24 horas), secreção episódica, e outras variáveis. A concentração de testosterona pode ser afetada por doenças e certos medicamentos, como opióides e glicocorticóides. Orienta-se que o diagnóstico de deficiência androgênica não seja feito durante uma doença aguda ou subaguda.¹

As medições de testosterona também são influenciadas por alterações no SHBG (globulina ligadora de hormônio sexual). A maior parte da testosterona circulante no sangue está ligada à SHBG e à albumina (proteína do sangue), apenas 0,5-3% da testosterona circulante está “livre”.¹

São fatores indicativos de SHBG reduzida: obesidade moderada; síndrome nefrótica (alteração na função renal caracterizada por perda significativa de proteínas na urina, causando

Figura 1. Avaliação diagnóstica dos homens adultos com suspeita de deficiência androgênica.¹

#, Tabela 1; T, testosterona. SHBG, globulina ligadora de hormônios sexuais. LH, hormônio luteinizante. FSH, hormônio foliculoestimulante.

*, Excluir neoplasia pituitária [neoplasia na glândula hipófise (pituitária)], hiperprolactinemia (níveis elevados de prolactina no sangue) e outras doenças infiltrativas. § Se a causa é desconhecida, pesquisar síndrome de Klinefelter.

complicações), hipotireoidismo; uso de glicocorticóides, progestágenos e esteróides androgênicos. São fatores associados à SHBG aumentada: idade; cirrose hepática, hipertireoidismo, uso de anticonvulsivantes, estrógenos e infecção por HIV (vírus da imunodeficiência humana).¹

O paciente deve ser avaliado 3 meses após o início do tratamento e, depois, anualmente se tiver ocorrido melhora dos sintomas, sem efeitos adversos. Os níveis de testosterona também devem ser medidos nesse período, no qual devem estar próximos aos normais. Outras avaliações recomendáveis para fins de monitoramento após o terceiro mês de tratamento são: hematócrito (porcentagem de glóbulos vermelhos no sangue), densidade mineral óssea e níveis de PSA (antígeno específico da próstata).

Tratamento

A terapia com testosterona é recomendada para homens sintomáticos com síndrome clássica de deficiência androgênica, com o objetivo primário de se atingir níveis sanguíneos de testosterona dentro de um intervalo considerado normal em homens saudáveis.¹

Os benefícios clínicos da testosterona nos pacientes incluem o desenvolvimento ou manutenção das características sexuais secundárias, aumento da libido, força muscular, perda de massa gorda e aumento da densidade mineral óssea. Os efeitos indesejáveis incluem acne, desordens prostáticas (como hiperplasia prostática benigna – HPB), apnéia no sono e eritrocitose (aumento da quantidade de glóbulos vermelhos no sangue).¹

A terapia não é recomendada para pacientes com câncer de mama ou de próstata; com nódulo palpável ou endurecimento da próstata ou PSA (antígeno prostático específico) abaixo de 3ng/ml, sem outras avaliações urológicas; para pacientes com eritrocitose, apnéia obstrutiva do sono não tratada, sintomas severos de hiperplasia prostática benigna, ou insuficiência cardíaca grave não tratada. Estudos abertos realizados com homens jovens e hipogonadais têm evidenciado pou-

Tabela 2. Efeitos adversos potenciais associados à administração de testosterona:¹

- Eritrocitose (aumento da quantidade de glóbulos vermelhos no sangue);
- Acne e pele oleosa;
- Detecção de câncer de próstata subclínico (sem sintomas);
- Desenvolvimento de câncer de próstata metastático;
- Redução da produção de esperma e da fertilidade.

cos efeitos adversos com a reposição com testosterona.¹ As seguintes preparações de testosterona estão disponíveis no mercado brasileiro: soluções injetáveis, com administração intramuscular (IM), cápsula gelatinosa e solução tópica. Dentre os fatores considerados quanto à escolha da forma mais adequada estão: farmacocinética, preferência dos pacientes, custos, conveniência e outros. Seguem na Tabela 3 os medicamentos atualmente disponíveis no mercado nacional.

Tabela 3. Medicamentos à base de testosterona e indicados para o tratamento de hipogonadismo primário e secundário comercializados no Brasil.

Formulações	Medicamentos	Posologia ²	Observações
Soluções injetáveis de liberação prolongada	Durateston (propionato de testosterona, fempropionato de testosterona, isocaproato de testosterona e decanoato de testosterona)	Uma injeção de 1 mL a cada 3 semanas	Frente às demais preparações, são muito efetivos em iniciar e manter a virilização normal em todos os homens hipogonadais. As desvantagens são: administração IM profunda a cada 2 a 3 semanas e flutuações nos níveis de testosterona com alterações de energia, humor e libido, que aumentam com o intervalo entre as doses.
	Deposteron (cipionato de testosterona)	Um injeção de 2 mL (200mg) a cada 2 semanas	
	Nebido (undecilato de testosterona)	1 injeção de 4 mL (1000mg) a cada 10 a 14 semanas	Embora o intervalo entre as doses seja maior, tem como inconveniente um grande volume de solução injetável a ser administrado.
Cápsula	ANDROXON TESTOCAPS (undecilato de testosterona)	1 a 3 cápsulas por dia (40mg a 120 mg/dia)	Proporciona comodidade posológica, mas a concentração sérica de testosterona sofre mais alterações, produzindo repostas variáveis.
Solução tópica	AXERON (testosterona)	60 mg (3 mL) uma vez ao dia, aplicada na pele das axilas.	Proporciona comodidade posológica. Potencial transferência do medicamento para a companheira ou criança pelo contato entre as peles.

Consulte seu médico e sempre confira os preços dos medicamentos no site da Anvisa.

Acesse: <http://anvisa.gov.br/Regulação de Mercado> Listas de Preços de Medicamentos> Preços de Medicamentos>

(Preço Fábrica e Preço Máximo ao Consumidor)



Evidências

Buscaram-se nas bases de dados do PubMed e da Cochrane Library revisões e revisões sistemáticas de estudos com o termo (“Hypogonadism”[Mesh]) AND “Testosterone”[Mesh] AND formulations que comparassem as diferentes formulações com testosterona entre si. Não foi encontrada revisão sistemática que atendesse a esse critério. No entanto, foi encontrado o estudo de Giagulli VA et al³, de 2011, que teve o objetivo de resumir as evidências mais importantes quanto à terapia de reposição de testosterona, em particular, as que abordam o uso das preparações injetáveis, tanto transdérmicas quanto

intramusculares.

De acordo com os autores, as preparações injetáveis transdérmicas gelatinosas (não disponíveis no Brasil) e as liberação prolongada são as que melhor satisfazem a terapia crônica de reposição hormonal. Elas mantêm a concentração de testosterona no nível fisiológico, imitando seu ritmo circadiano, levando ao desenvolvimento e à preservação das características sexuais masculinas, influenciando positivamente a massa óssea e a distribuição do tecido adiposo. Tais resultados podem aumentar a necessária adesão dos pacientes

à terapia³. Importante ressaltar que, como o hipogonadismo é uma doença crônica, o custo também é um importante fator relacionado à adesão ao tratamento. Dadas as diferentes características de cada formulação, para fins de comparação de custo de tratamento neste Boletim, serão consideradas apenas as formas farmacêuticas injetáveis, entre as quais não há evidência de superioridade quanto ao alcance dos níveis normais de testosterona e controle dos sintomas relacionados ao hipogonadismo, quais sejam: Durateston, Deposteron e Nebido.

Custos de tratamento



DURATESTON (SCHERING- PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA)

- 30 MG + 60 MG + 100 MG + 60 MG SOL INJ CT AMP VD INC X
- PMC 18%: R\$ 11,23

DEPOSTERON (EMS SIGMA PHARMA LTDA)

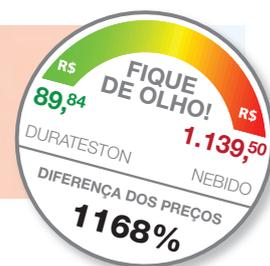
- 100 MG/ML SOL INJ CX 3 AMP VD AMB X 2 ML
- PMC 18%: R\$ 43,49

NEBIDO (BAYER S.A.)

- 250 MG/ML SOL INJ CT AMP VD AMB X 4 ML
- PMC 18%: R\$ 569,75

PERCENTUAIS DE DIFERENÇA DOS CUSTOS DE TRATAMENTO ENTRE O MEDICAMENTO DE MARCA, O GENÉRICO E O SIMILAR

● Durateston (Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda) x NEBIDO (Bayer S.A.)



Custos de Tratamento Mensal^{11,15,16}

Com a finalidade de comparar o custo de tratamento semestral entre os medicamentos à base de testosterona abordados neste Boletim, foram levantadas as formulações injetáveis disponíveis no mercado brasileiro indicadas no tratamento do hipogonadismo masculino. Para tanto, fo-

ram utilizados os Preços Máximos ao Consumidor (PMC), na alíquota de ICMS de 18%, e as seguintes doses:

- 1) Durateston: 8 ampolas de 1 ml
- 2) Deposteron: 12 ampolas de 2 ml
- 3) Nebido: 2 ampolas de 4 ml

Após a apuração dos custos de tratamento, verificou-se que a diferença entre o mais caro (Nebido) e o mais barato (Durateston), por semestre, chega a 1169%. Haja vista que o hipogonadismo masculino é uma doença crônica, o custo é um importante fator para adesão ao tratamento.

Referências bibliográficas

1. Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical. Practice Guideline. Shalender Bhasin, Glenn R. Cunningham, Frances J. Hayes, Alvin M. Matsumoto, Peter J. Snyder, Ronald S. Swerdloff, and Victor M. Montori. J Clin Endocrinol Metab, June 2006, 91(6):1995–2010
2. Bulas disponíveis em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
3. Evidence-based medicine update on testosterone replacement therapy (TRT) in male hypogonadism: focus on new formulations. Giagulli VA, Triggiani V, Corona G, Carbone D, Licchelli B, Tafaro E, Resta F, Sabbà C, Maggi M, Guastamacchia E. Curr Pharm Des. 2011;17(15):1500-11. Review.
4. DeCS – Descritores em Ciências da Saúde. Disponível em: <http://decs.bvs.br/>

Glossário

- Ritmo circadiano:** recorrência regular, em ciclos de aproximadamente 24 horas, de processos ou atividades biológicas tais como sensibilidade a drogas e estímulos, secreção de hormônios, sono, alimentação. ⁴
- Ginecomastia:** Aumento das mamas em homens, causado por excesso de estrogênios. A ginecomastia fisiológica normalmente é observada em recém-nascido, adolescente e homens durante o envelhecimento. ⁴
- Síndrome de Klinefelter:** Forma de hipogonadismo masculino caracterizada pela presença de um cromossomo x adicional, testículos pequenos, defeito no desenvolvimento nos túbulos seminíferos, nível elevado de gonadotropinas, testosterona sérica baixa, características sexuais secundárias não desenvolvidas e infertilidade masculina. Os pacientes tendem a ser altos e magros e a ter pernas longas. A ginecomastia está presente em muitos pacientes. ⁴
- Eunucoidismo:** termo médico para se referir a indivíduos que nasceram com órgãos genitais masculinos, mas que por algum motivo (congenito ou adquirido) durante a vida se tornaram incapazes reprodutivamente e faltam caracteres masculinos secundários como barba, voz grossa, abundância de pêlos, testículos normais e desejo sexual.

Saúde & Economia

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
GGMAE: Gerência-Geral de Monitoramento de Mercado e Assessoramento Econômico

Texto e pesquisa: Giselle Silva Pereira Calais e Fernando Moraes Rego

Revisão do texto: Renata Faria Pereira

Coordenação: Cristiane Bernardes

saude.economia@anvisa.gov.br

SIA, Trecho 5, Área Especial 57, 71.205-050, Brasília/DF



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

MINISTÉRIO DA
SAÚDE

