



## Deficiência Androgênica/Hipogonadismo Masculino

### 1. Condição Médica

O hipogonadismo masculino é uma síndrome clínica na qual as gônadas (testículos) não produzem níveis fisiológicos adequados de testosterona (deficiência androgênica) e, em alguns casos, produzem um número insuficiente de espermatozoides (infertilidade) devido a uma falha, em um ou mais níveis, do eixo hipotálamo-hipófise-testículos. A espermatogênese e a esteroidogênese (produção de androgênios) são duas funções testiculares distintas, mas interdependentes ou seja, podem funcionar normalmente ou falhar uma ou outra. O objectivo deste artigo científico é a deficiência Androgênica.

### 2. Diagnóstico

#### A. Etiologia

A deficiência androgênica pode ser de origem primária, consequência de uma disfunção nos testículos, ou secundária, devido a uma disfunção no eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, ou podem estar associadas. A etiologia da deficiência androgênica pode ser orgânica, quando causada por alterações patológicas físicas na estrutura do órgão ou no eixo hipotálamo-hipófise-testículos. Pode ser funcional, quando não há alteração física e patológica na estrutura do órgão ou no eixo hipotálamo-hipófise-testículos. As alterações orgânicas têm geralmente uma duração prolongada ou mesmo permanente, enquanto as funcionais são potencialmente reversíveis.

Causas orgânicas da deficiência androgênica \*

**A deficiência orgânica androgênica primária pode ser devida a:**

1. Alterações genéticas - Síndrome de Klinefelter e variantes (ex: 47, XYY/46XY, 46, XX testicular DSD, 45, X/46, XY), testes disgenéticos, distrofia miotônica.
2. Alterações do desenvolvimento - criptorquidia e anorquia congênita
3. Alterações metabólicas - hemocromatose (geralmente consistente com hipogonadismo secundário)
4. Trauma testicular direto, orquiectomia bilateral e torção testicular
5. Orquite - bilateral grave seguida de atrofia testicular devido a Parotidite ou outras infecções.
6. Tratamentos com radiações ou quimioterapia

**A deficiência orgânica androgênica secundária orgânica pode ter como causa:**

1. Alterações genéticas – hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (HHI) e variantes.
2. Doenças da Hipófise – hipopituitarismo, tumor, infecções, hemocromatose, hiperprolactinemia devido a tumor na hipófise secretora de prolactina
3. Efeitos estruturais e infiltrantes devido a doenças sistêmicas - alterações no desenvolvimento do SNC, infecções,  $\beta$ -talassemia/hemoglobinopatias, doenças granulomatosas, hipofisite linfocítica, hemocromatose, drepanocitose, anemia falciforme
4. Alterações anatômicas – seccionamento da haste hipofisária, hipofisectomia, doença hipotálamo-hipófise e lesão cerebral traumática

Causas funcionais da deficiência androgênica\*

A deficiência funcional em androgênios pode ser devido a:

1. Estresse emocional grave
2. Obesidade mórbida, apneia obstrutiva do sono não tratada
3. Treino físico excessivo, deficiência nutricional/má-nutrição e disfunções alimentares
4. Medicamentos – ópioides, androgênios, moduladores seletivos dos receptores de androgênios (SARMs), glicocorticóides, progestagênios, estrogênios, hiperprolactinemia induzida por medicamentos;
5. Alterações sistêmicas crônicas (falência crônica de órgãos, diabetes mellitus, doenças malignas, doenças reumáticas, infecção por HIV, doença de Chron e doenças metabólicas hereditárias do armazenamento)
6. Atraso da puberdade\*\*
7. Envelhecimento/ Hipogonadismo de início tardio
8. Excesso de álcool

As alterações na ação dos Androgênios incluem:

- a. Alterações nos receptores de androgênios, que podem consubstanciar um largo espectro de situações clínicas, da feminização testicular à síndrome de Reifenstein, ou apenas efeitos moderados. Os níveis séricos de testosterona não estão diminuídos, enquanto o LH e o estradiol estão aumentados;
- b. Deficiência na 5  $\alpha$ -reductase, que pode apresentar sinais seletivos da deficiência parcial em androgênios. Os níveis séricos de testosterona não estão diminuídos.

**A AUT somente deverá ser aprovada nos casos de deficiência de androgênios de etiologia orgânica. Quando a deficiência for de origem funcional, a AUT não deve ser concedida, assim como quando solicitada para mulheres com deficiência em androgênios.**

\* A lista representa doenças observadas, mas não está necessariamente completa.

\*\* Pode ser aprovada durante um período limitado, enquanto a puberdade não for atingida.

**B. História Médica**

A solicitação da AUT à autoridade antidoping adequada deve incluir a informação descrita abaixo. Esta informação deve ser submetida por um laudo médico, de preferência um endocrinologista. Esta solicitação deve incluir a informação indicada abaixo, datas de avaliação, cópia dos exames laboratoriais e de controles de dopagem. Se a deficiência em androgênios for de origem iatrogênica (orquiectomia, cirurgia ou radiação à hipófise, radioterapia ou quimioterapia), devem também ser submetidos detalhes do diagnóstico e tratamento incluindo relatórios de cirurgias. A avaliação da deficiência em androgênios, exceto se mencionado em contrário, deve incluir:

1. Historial:
  - a. Progressão da puberdade – desenvolvimento sexual atrasado ou incompleto
  - b. Redução da libido e da atividade sexual
  - c. Diminuição das ereções espontâneas e/ou ejaculações
  - d. Suores e afrontamentos
  - e. Sintomas não específicos – diminuição da energia, humor depressivo, distímia (depressão crônica), diminuição da concentração, distúrbios do sono, hipersonolência, anemia moderada, redução da força e massa muscular, aumento da massa gorda e índice de massa corporal, diminuição do rendimento no trabalho
  - f. Contagem de espermatozoides reduzida ou nula (pode ou não estar associada com redução nos níveis de testosterona)
  - g. Redução da densidade óssea (redução na estatura ou fraturas originadas por agentes agressores de baixa energia)
  - h. História de criptorquidismo, torção ou lesão testicular significativa
  - i. História de lesão cerebral significativa
  - j. História de orquite
  - k. Historial familiar de atraso na puberdade

2. Exame Físico:
  - a. Ginecomastia
  - b. Alterações no padrão capilar (axilar e púbico), redução no crescimento da barba, ausência de redução da linha capilar temporal
  - c. Diminuição do volume testicular (testículos reduzidos) < 15 cc por orquidometria ou ultrasons.
3. Avaliação laboratorial/Exames (a colheita de sangue deve ser realizada de manhã) para demonstrar a consistência da deficiência em androgênios deve ser disponibilizada, juntamente com a solicitação para AUT:
  - a. Testosterona total - o método utilizado deve ser preciso e confiável
  - b. Testosterona livre - se disponível o método utilizado deve ser preciso e confiável (ex.: calcular a testosterona livre a partir do total de testosterona e determinar SHBG ou testosterona livre por diálise de equilíbrio)
  - c. LH e FSH
  - d. SHBG
  - e. Espermograma, incluindo contagem do espermatozóide se existir uma situação de infertilidade
  - f. Densitometria óssea por DEXA em caso de alterações na densidade óssea
  - g. Exames à urina podem ser requisitados e organizados pela organização antidoping.

**As análises referidas nas alíneas a, b (se disponíveis) e c devem ser realizadas em pelo menos 2 ocasiões com uma semana de intervalo, num período de 4 semanas.**

Os atletas previamente tratados com suplementação de testosterona têm de interromper a medicação, por um período de tempo suficiente, para avaliar adequadamente os valores reais de testosterona. É de esperar valores de testosterona reduzidos no período após o término da suplementação exógena. O esquema de *wash-out* que consta no Apêndice A deve ser seguido antes da re-avaliação.

4. Em casos de diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico ou hipopituitarismo:
  - a. Ressonância magnética do encéfalo com incidência na sela túrcica (hipófise), com e sem contraste
  - b. Se adequado, realizar testes de avaliação da função da hipófise.
  - c. Outros diagnósticos apropriados para identificar a etiologia orgânica do hipogonadismo secundário (ex.: prolactina, determinações de ferro e testes genéticos para a hemocromatose hereditária)
  - d. A solicitação de AUT deve ser acompanhada de documentação relevante sobre a avaliação da etiologia do hipogonadismo.

### 3. Boas Práticas no tratamento Médico

#### A. Nome das substâncias proibidas

Testosterona ou Gonadotropina Coriônica Humana (hCG)

#### B. Vias de Administração/Dose/Frequência

Tratamento com formulações aprovadas de testosterona ou hCG (caso o atleta seja diagnosticado com hipogonadismo secundário e pretender ser fértil)

1. A Testosterona pode ser administrada por injeção intramuscular regular. O tratamento deve ser registrado por um profissional de saúde e o registo deve permanecer disponível para controle a qualquer momento. A administração intramuscular de testosterona consiste na administração de uma injeção de 100 mg semanalmente ou 200-250 mg a cada duas semanas para substituir a secreção endógena. Se for prescrito o éster, undecanoato de testosterona, a dose *standard* é de 1000 mg e o intervalo de administração deve ser de cerca de 12 semanas.
2. A testosterona pode ser administrada diariamente por adesivo transdérmico ou gel. Os adesivos ou geles têm um regime de dose diária. Também é possível a administração por via bucal, em comprimidos, duas vezes por dia.

3. A testosterona pode ser administrada via oral, em formulações de undecanoato de testosterona, geralmente de 2 a 3 vezes por dia, junto com as refeições. A administração de  $17\alpha$ -metiltestosterona não é recomendada devido aos seus efeitos secundários hepatotóxicos e toxicidade potencial a nível do fígado.

A Gonadotropina Coriônica Humana (hCG) pode ser utilizada em doses de 1000-2000 IU, por via IM, 2 a 3 vezes por semana para os indivíduos que pretendem ser férteis. Pode, em alguns homens, ser necessárias doses mais elevadas para manter os níveis fisiológicos da testosterona. A FSH não é uma substância proibida e pode ser utilizada se necessário.

#### C. Monitoramento da Dose

A dose e frequência de administração, devem ser determinadas pelo endocrinologista, utilizando regimes de dosagens definidos. A dose de testosterona injetável deve ser monitorada através da determinação do valor sérico mínimo de testosterona. O medicamento utilizado, a dose e o momento de administração dos tratamentos anteriores com testosterona injetável, devem ser registrados e submetidos na revisão anual e nas revisões das alterações da dose. A testosterona administrada em gel pode ser monitorada a qualquer momento pelos níveis séricos de testosterona. A hCG deve ser monitorada através da determinação do valor sérico mínimo de testosterona. A dose, momento de administração dos tratamentos com hcg, devem ser registrados e submetidos para revisão anual e revisão das alterações de dose. Qualquer alteração no medicamento, dose ou esquema de tratamento com testosterona ou hCG, deve ser aprovada pela organização antidoping.

#### D. Duração recomendada do tratamento

O tratamento pode ser crônico, mas na revisão anual devem ser submetidas evidências do bom controle da terapêutica, incluindo a dose, momento do tratamento e níveis séricos de testosterona.

### 4. Outros tratamentos alternativos não-proibidos

Caso o diagnóstico seja confirmado, não existe um tratamento alternativo com substâncias permitidas.

### 5. Consequências para a saúde em caso de ausência do tratamento

Órgãos genitais subdesenvolvidos (se anterior à puberdade), fraqueza muscular, osteoporose, libido diminuída, disfunção erétil/impotência, infertilidade e depressão.

### 6. Monitoramento do Tratamento

São necessárias visitas regulares ao médico, para que fique registrado no histórico médico do paciente que o tratamento com testosterona melhorou as manifestações clínicas da deficiência em androgênios.

O atleta é responsável por manter um registro completo de todas as prescrições de testosterona, oral, gel e bucal assim como as datas, dosagens e nome dos profissionais de saúde que realizaram a administração de testosterona ou hCG injetáveis. Os testes frequentes aos níveis séricos de testosterona, incluindo análises surpresa ao sangue e à urina, ordenados pela organização antidoping (no mínimo 1 a 2 vezes por ano) devem ser requeridos e relacionados com o momento da injeção ou da aplicação do gel. O tratamento deve utilizar doses *standard* de testosterona para restabelecer a testosterona para valores médios-normais.

### 7. Validade da AUT e processo de revisão recomendado

O período máximo para a atribuição de AUT é de 4 anos, no entanto, em todos os casos deve ser realizada a revisão anual para demonstração dos níveis de testosterona, controle dos sintomas e alteração da dose. Devem ser apresentadas cópias dos registros médicos das visitas ao médico prescritor e laudos laboratoriais dos níveis de testosterona (com data e hora) acompanhadas das prescrições para os medicamentos, orais, transdérmicos e bucais, bem como, nome do medicamento, dose, datas e nomes dos profissionais de saúde que administraram todas as injeções de testosterona ou hCG. Se necessário pode ser consultado outro especialista. Deve ser disponibilizada toda informação clínica que fundamente alterações na dose de testosterona com registros analíticos da concentração da testosterona, antes e depois das alterações da dose. A organização antidoping deve aprovar todas as alterações na dose de testosterona ou hCG.

## 8. Medidas de Prevenção Apropriadas

Nos casos de jovens atletas com atraso na puberdade, as opiniões do pediatra e endocrinologista devem confirmar o diagnóstico e a necessidade de administração de testosterona suplementar. Este parecer deve ser acompanhado por laudo de exame clínico relevante. A aprovação deve ser no máximo pelo período de um ano.

Dada a potencial controvérsia da aprovação de uma AUT para a administração de testosterona, a opinião de um endocrinologista com experiência em andrologia é fortemente recomendada.

Substância ativa e via de administração	Período de Washout <sup>1 2</sup>	Teste Urinário (anti-doping)	Análises sanguíneas (LH, FSH, Testosterona)
Testosterona transdérmica (adesivo de testosterona, gel ou creme)	2 semanas	No início do período de wash-out (semana 0)	Final do wash-out (semana 2) e posteriormente entre as semanas 3-4
Oral (undecanoato de testosterona) ou testosterona por via bucal	2 semanas	No início do período de wash-out (semana 0)	Final do wash-out (semana 2) e posteriormente entre as semanas 3-4
Testosterona de ação intermédia por injeção IM (enantato de testosterona, cipionato de testosterona ou mistura de esteres)	8 semanas	Na semana 0, e adicionalmente um teste aleatório entre as semanas 3-7	Um teste na semana 8 e outro nas 4 semanas seguintes, com um intervalo mínimo de 1 semana
Testosterona de longa duração por injeção IM (testosterona undecanoato)	26 semanas	Na semana 0, e adicionalmente 2 testes aleatórios entre as semanas 3-25	Um teste na semana 26 e outro nas 4 semanas seguintes, com um intervalo mínimo de 1 semana
Testosterona subcutânea implante	40 semanas	Semana 0, adicionalmente mais 2 a 3 testes aleatórios durante as semanas 8-38	Um teste na semana 40 e outro nas 4 semanas seguintes, com um intervalo mínimo de 1 semana

<sup>1</sup> O período de *wash-out* representa o tempo em que a testosterona exógena deixou o organismo e será mais provável observar a recuperação dos efeitos causados pelos medicamentos em homens que utilizem doses padrão de testosterona. Para aqueles que utilizam doses superiores ao padrão e por períodos mais longos de tempo, o período de *wash-out* para a medicação e para a recuperação do eixo reprodutivo pode ser mais prolongado.

<sup>2</sup> Durante o período de *wash-out*, são fundamentais os controles antidoping que previnam o uso prolongado de testosterona e dos seus derivados, de forma a garantir a adesão à abstinência de medicação durante este período

## 9. Referências

AACE Hypogonadism Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hypogonadism in Adult Male Patients, 2002 Update. *Endocrine Practice*. 8(6); November/December, 2002. 439-456.

Bassil, N. Late-Onset Hypogonadism. *Med Clin N Am* 95:2011, 507-523

Bhasin S et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practical Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95:2010; 2536-2559,

Ghigo E et al. Consensus Statement: Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Injury*, 19(9): August 20, 2005, 711-724

Handelsman DJ, Heather A 2008 Androgen abuse in sports. *Asian J Androl* 10:403-415

Handelsman, DJ. Androgens. In: R.I. McLachlan (Editor). *Male Reproductive Endocrinology 2008* (URL:HTTP://www.endo-text.org/male/index.htm)

Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin N AM* 36:2007, 283-296.

Matsumoto AM and Bremner WJ. Testicular Disorders in S Melmed, KS Polonsky, PR Larsen, HM Kronenberg, Editors, *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th Edition, pp 689-778, 2011.

Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds) *Andrology – male reproductive health and dysfunction*. Springer Heidelberg, 3rd edition, 2010.

Safarinejad MR, Azma K, Kolahi AA. The effects of intensive, long-term treadmill running on reproductive hormones, hypothalamus-pituitary-testis axis, and semen quality: a randomized controlled study. *J Endocrinology* 200:2009, 259-271.

Viswanathan, V & Eugster, EA. Etiology and Treatment of Hypogonadism in Adolescents. *Endocrinol Metab Clin N AM* 38:2009 719-738.

Vuong C et al. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev* 31: 2010, 98-132.