

30 de Agosto de 2007.
Professor José Guilherme.

Biossíntese

Colesterol → Pregnenolona → Progesterona
→ Cortisol
→ Corticosterona → Aldosterona
→ Testosterona → (aromatase) Estradiol
Hipogonadismo reduz LH.

Todos hormônios sexuais são esteróides.

Testosterona: anel A não é aromático.

Estrógenos: anel A é aromático (daí o nome da enzima ser aromatase). Toda molécula com anel A

Os estrógenos são 17 beta-b-estradiol (simplesmente estradiol), estriol e estrona. Não existe uma substância única chamada de estrógeno.

A principal célula produtora de testosterona na gônada é a Leydig.

LH → + Célula de Leydig → Testosterona

→ Ação local (túbulos seminíferos): aumento do esperma.

→ Ações sistêmicas: efeito virilizante, efeito anabólico (protéico principalmente em músculo esquelético, ação antiestrógena).

Concentração no plasma

Homem após puberdade: 0,6 ug%.

Mulher: 0,03 ug% (20x menos).

Embora quantitativa a testosterona seja o principal hormônio, existe um outro hormônio chamado de Diidrotestosterona que tem muito mais afinidade pelo receptor de testosterona. Assim, vários tecidos possuem a 5-alfa-redutase que catalisa conversão de testosterona em DHT.

Essa atividade da DHT é tão maior que se você inibir a 5-alfa-redutase, promove-se uma ação antiandrogênica. Ex. finasterida.

Os níveis de aromatase (para conversão de testosterona em estradiol) são bem pequenos.

A testosterona possui metabólitos inativos que são a androsterona e a eticolanona que podem ser dosados na urina. Hoje já se faz a dosagem da testosterona total e livre diretamente no plasma.

Uma das tentativas da farmacologia seria dissociar o efeito virilizante do anabólico. Existem algumas moléculas de andrógenos cuja ação virilizante é muito pequena em relação à anabolizante:

Oxandrolona: 1:3 a 1:13.

Estanozolol: 1:3 a 1:6. (Winstrol)

Nandrolona: 1:3 (Deca durabolin).

Todas essas drogas ainda continuam inibindo o feedback negativo, a liberação de Gonadotrofinas. E se o indivíduo usa continuamente vai ter disfunção erétil, atrofia testicular, etc.

Como separar ação anabólica da virilizante?

Um fármaco ligante de um receptor ou se comporta como um agonista (total/pleno ou parcial ou inverso) ou como um antagonista neutro ou silencioso (competitivo, não-competitivo, etc) ou como antagonista inverso ou como moduladores seletivos (está disponível para estrógenos → raloxifeno se liga com alta sensibilidade ao receptor de estrógeno e dependendo do tecido é agonista ou antagonista).

A testosterona em si é um péssimo fármaco: não possui características farmacocinéticas boas. Assim, o uso de ésteres da testosterona é o mais utilizado: depósito via IM → droga é gradualmente clivada e sendo liberada.

Existe a forma gel, mas o preferível é a dose IM a cada 3 a 4 meses.

A indicação principal é a andropausa (hipogonadismo no adulto) no adulto e o adolescente que está com hormônios baixos.

Apresentações comerciais

Undecanoato de testosterona: Androxon (caps 40 mg).

Cipionato de testosterona: Deposteron IM (amp. 200 mg/2mL).

Ésteres associados de Testosterona: Durateston (propionato 30 mg + fenilpropionato 60 mg + isocaproato 60 mg + decanoato 100 mg). IM

Decanoato de nandrolona: Deca-Durabolin (amp. 25 mg e 50 mg). IM.

Oximetolona: Hemogenin (comp. 50 mg).

Empregos clínicos

Hipogonadismo masculino.

Osteoporose masculina: pessoas que tomaram corticóide, que não tomam cálcio regularmente, etc.

Como anabolizante (na caquexia da AIDS).

Anemia aplástica: hoje já não se usa mais porque as técnicas de transplante estão mais avançadas e disponíveis. O andrógeno possui um efeito estimulante razoável hematopoiético na linhagem eritrocítica.

Câncer de mama avançado: graças à propriedade anti-estrogênica seria utilizado. Mas praticamente não se utiliza mais.

Efeitos adversos

Virilização excessiva.

Acne.

Hiperplasia de próstata.

Adenocarcinoma de próstata.

Fechamento epifisário prematuro.

Supressão da secreção das gonadotrofinas.

Alterações hepáticas (hepatite colestática, tumores).

Alterações no perfil lipídico, com aumento da susceptibilidade à aterosclerose.

Retenção hidrossalina, com aumento da predisposição à ICC.

Contraindicações

Tumor de próstata.

Tumor de fígado.

Tumor de mama no homem: mais agressivo e com perfil hormonal diferente (costuma piorar com andrógeno).

Gravidez.

Causas de hipogonadismo

Hipogonadotrofina (low or normal LH): menor parte dos casos.

Retardo constitucional, fraqueza crônica, síndrome de cushing, hipotireoidismo, hipopituitarismo, drogas (álcool, maconha, espironolactona, cetoconazol).

Hipergonadotrofina (high LH): maior parte dos casos.

Caxumba grave com orquite, tumor de testículo retirado, climatério masculino e idiopático.

Classificação dos antiandrógenos

1. Inibidores da biossíntese de testosterona:

a) Análogos do GnRH administrados de forma contínua (ex. leuprolida, goserelina).

b) Certos imidazóis (ex. cetoconazol) inibem enzimas tipo citocromo P450 envolvidas na síntese de andrógenos (sem uso clínico).

2. Antagonista de receptores de andrógenos.

a) Esteroidais ciproterona (Androcur). Poucos utilizados, mais no hirsutismo.

b) Não-esteroidais: flutamida (Eulexin, etc), nilutamida (Anandron), bicalutamida (Casodex). São os mais utilizados.

Essas 3 drogas são disponibilizadas no SUS e são drogas de relativo alto custo.

3. Inibidores de 5-alfa-redutase: DHT é muito mais ativa do que a testosterona.

Finasterida (Proscar 5mg, Propecia 1 mg, Fenasten, Reduscar etc).

Empregos clínicos

Câncer de próstata avançado (análogos do GnRH, antagonistas de receptores de andrógenos).

Hiperplasia benigna de próstata (finasterida).
Alopecia androgenética (doses baixas de finasterida).
Puberdade precoce masculina: especialmente por um tumor adrenal.
Para redução da libido masculina (discutível do ponto de vista legal).
Hirsutismo feminino/síndromes virilizantes (ciproterona).