

Repórter Médico

O uso indiscriminado da testosterona

Um alerta sobre a conscientização dos profissionais de saúde



Por Dra. Ângela Maria Spinola e Castro*

Em 28 de março, no caderno Equilíbrio e Saúde da Folha de São Paulo, foi publicada matéria discutindo o alerta dado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) sobre o uso abusivo da testosterona e, mais especificamente, como antídoto antienvelhecimento, área em que as evidências disponíveis não justificam a indicação. Na reportagem, o Prof. da Universidade de Boston, Thomas Perls, chama atenção para a influência do *marketing* da indústria, que acaba determinando as “diretrizes” para o uso desses medicamentos, aproveitando-se das lacunas deixadas pelas próprias sociedades de especialistas, que não alertam sobre os riscos.

Caso - Uma criança de dois anos é avaliada pelo pediatra por apresentar um quadro de virilização, com acne discreta, hipertrofia de clitóris e aumento de pilificação. A suspeita clínica foi de carcinoma adrenal. No entanto, os resultados dos exames estavam normais, à exceção da testosterona (354 mg/dL). O diagnóstico foi de contaminação exógena por pomada de testosterona. O pai, um rapaz de 34 anos, apresentou um quadro de fadiga, dores musculares, febre durante cinco dias, sugestivo de mononucleose, mas sem confirmação. Orientado para consultar um endocrinologista, realizou vários exames e recebeu a prescrição de pomada de testosterona, devido à limitação física para praticar esportes.

Esse é apenas um caso com uma indicação controversa. No Brasil, conforme dados da *IMS Health*, no período de 2011 a 2014, **as prescrições de suplementos à base de testosterona e similares aumentaram de 1,85 milhões de unidades prescritas para 2,32 milhões, o que corresponde a um crescimento de 28%.**

Nos Estados Unidos, o FDA alerta: desde 2001 triplicaram as receitas de testosterona e similares: 1,7 milhão de pessoas têm usado suplementos hormonais. Entre os usuários, estão atletas de alta *performance*, frequentadores de academias, adolescentes e mulheres. As expectativas são grandes: aumento da massa muscular, melhora da libido, maior disposição, antienvelhecimento, prevenção de osteoporose, entre outros.

Entre os efeitos adversos do uso indiscriminado da testosterona é importante considerarmos a possibilidade de acidente vascular cerebral, tumor de próstata, ginecomastia, infarto e alterações hepáticas.

Proibir a publicidade de produtos “*off label*” não é o suficiente. É necessária a conscientização dos profissionais de Saúde em relação às diretrizes que regem os tratamentos médicos, a necessidade de valorizar as evidências que comprovem os benefícios aos pacientes e os riscos legais de prescrições de medicamentos não licenciados para determinados usos.

A Sociedade Americana de Endocrinologia (*The Endocrine Society*) publicou um direcionamento clínico (*J Clin Endocrinol Metab* 95:2536, 2010) que orienta sobre o uso de testosterona nas síndromes de deficiência androgênica, única indicação reconhecida cientificamente. A principal recomendação é a importância do diagnóstico da deficiência, especialmente a presença de sinais e sintomas consistentes e compatíveis com concentrações diminuídas de testosterona. É sugerida uma simples dosagem de testosterona pela manhã, realizada por ensaio clínico adequado, como o teste diagnóstico inicial, que deverá ser repetido para confirmação.

Um dos principais pontos é a importância da avaliação de possíveis contraindicações, como risco de câncer de próstata (avaliar parentes de primeiro grau), apneia obstrutiva do sono e hematócrito elevado.

A única diretriz disponível na AMB, em relação ao uso da testosterona, foi realizada em julho de 2004 (Projeto Diretrizes, AMB, Martits AM, Costa EMF, 2004)¹, com uma acreditação sobre Atualização em Hipogonadismo Masculino Tardio, de 2012 (RAMB vol 60, número 4 e 5)² e, embora ainda bastante adequada, precisa ser revista face às utilizações e recomendações que ainda permanecem *off label*. Será que estas indicações podem ter uso terapêutico? Fica aqui um pedido para essa tarefa, que deverá envolver não só especialistas da Endocrinologia, mas também as sociedades de Geriatria, Urologia, Ginecologia e Medicina Estética, visto o uso frequente de testosterona em mulheres.

¹ www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/062.pdf

² www.ramb.org.br/edicao_atual/15102014-RAMB_impresso.pdf

* Dra. Ângela Maria Spinola e Castro é endocrinologista e membro efetivo da diretoria da SBEM-SP.

A SBEM-SP em busca do trabalho colaborativo

foto: arquivo pessoal



Democratizar. Este é o mote desta gestão. Novas ideias e ações serão sempre semeadoras daquilo que queremos construir para nossa Regional: trabalho colaborativo. Com base nesta premissa, nosso MaiSBEM passa a ser coordenado, já nesta edição, pela especialista em Endocrinologia Dra. Ângela Maria Spinola e Castro.

Com uma abordagem mais científica, a proposta da Dra. Ângela visa expandir o conhecimento aos endocrinologistas, além de trazer as informações pertinentes à Regional São Paulo.

Nesta edição, estamos apresentando um novo formato com Encarte. O objetivo é que você, associado, possa utilizá-lo em seu consultório, no intuito de informar seus pacientes sobre assuntos ligados à Endocrinologia.

A "leve reforma" passou também pelo nome de algumas colunas, apenas para deixá-las mais direcionadas com o tema que as rege. Assim, em "Repórter Médico", você terá sempre informações sobre alguma pauta que está em discussão na mídia ou na literatura científica. Em *Radar*, você continuará a ser informado sobre os trabalhos de profissionais do interior de São Paulo que, desta vez, aborda novo estudo revelando a associação do hipotireoidismo com o AVC.

Já em *Impressão Digital*, queremos saber o impacto que os assuntos científicos trazem à vida dos pacientes. Em *Palavra de Especialista* você terá a indicação de um artigo científico com comentário de um endócrino. *Informe-se* é o espaço dedicado para indicação de estudos.

No Encarte deste número, que contou com a colaboração do Dr. Felipe Henning Gaia Duarte, o tema central é "Uso de Medicamentos para Melhora de Performance dos Atletas". Que tal? Queremos sua opinião! Envie suas críticas e sugestões para contato@sbemsp.org.br. Ah, e mais um lembrete: curta e compartilhe nossas Redes Sociais! Queremos você por perto.

Um abraço e boa leitura!

Dra. Laura Ward
Presidente

Radar

Especialistas brasileiros avançam com novas pesquisas sobre o Hipotireoidismo

O estudo aponta relação da doença com o AVC

Uma pesquisa recente, que contou com a colaboração dos especialistas Dr. José Augusto Sgarbi e Dr. Rui Maciel, por meio de coleta de dados da população brasileira, revela a associação do hipotireoidismo subclínico com o acidente vascular cerebral (AVC).

O estudo, que avaliou 17 populações em todo o mundo, ganhou repercussão na classe médica e está disponível na versão *online* do periódico *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, a mais importante publicação internacional especializada em Endocrinologia (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25856213). Teve alto impacto de publicação (em torno de 6,5) e de referência A pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), agência de fomento à pesquisa brasileira.

Os resultados indicam que o risco de eventos de AVC (conhecido popularmente como derrame cerebral) foi três vezes maior, e de morte por AVC quatro vezes maior em indivíduos com idade inferior a 65 anos, com hipotireoidismo subclínico, quando comparados a pessoas com função tireoidiana normal. Em pacientes com hipotireoidismo subclínico com idade superior a 65 anos, o risco não foi aumentado.

Os dados, que envolveram mais de 47.000 indivíduos, reforçam a necessidade de tratamento do hipotireoidismo subclínico persistente em pessoas com menos de 65 anos. Por outro lado, fortalecem estudos anteriores, que mostraram um menor impacto clínico do hipotireoidismo subclínico em idosos.

Conduzido em 2013, "*Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis*" é fruto do esforço colaborativo de investigadores internacionais, o *Thyroid Studies Collaboration*. A publicação impressa está prevista para junho deste ano.



SBEM - Regional SP

Presidente:
Laura Sterian Ward

Vice-Presidente:
Evandro de Souza Portes

Secretário Executivo:
Regina Célia M. Santiago Moisés

Secretário Executivo Adjunto:
Antonio Mendes Fontanelli

Tesoureiro Geral:
José Augusto Sgarbi

Tesoureiro Geral Adjunto:
Antonio Carlos Pires

CONSELHO FISCAL

Membros Efetivos:
Felipe Henning Gaia Duarte
Ângela Maria Spinola e Castro
Adriano Namó Cury

Membros Suplentes:
Luciani Renata Silveira De Carvalho
Larissa Garcia Gomes
Marcio Faleiros Vendramini

Contato:
Damaris Villela – Assistente Administrativa
Tel.: 11 3822-1965
Fax: 11 3826-4677
e-mail: sbemsp@uol.com.br
www.sbemsp.org.br
Endereço: Av. Angélica, 1757, conj. 103, Santa Cecília. CEP 01227-200 – São Paulo – SP.

MaiSBEM

Informativo da SBEM
Regional São Paulo

Conteúdo Editorial
TIERNO PRESS ASSESSORIA
Tel.: 11 5096-0838
www.tiernopress.com.br

Jornalista responsável
Luciana Tierno
MTB 17.059

Edição e redação
Luciana Tierno
Patrícia de Andrade
Regiane Chiereghim

Revisão
Luciana Tierno
Patrícia de Andrade
Regiane Chiereghim

Colaboração
Débora Torrente

Diagramação
www.studiovisual.com.br

Impressão
Off Paper Gráfica e Editora

Periodicidade
Trimestral

Tragem
3.200 exemplares



Teste do Pezinho: aumentar a cobertura por meio da conscientização

Nos anos 60, nos Estados Unidos, foi criada a Triagem Neonatal, com a primeira metodologia para dosagem de fenilalanina e, na década de 70, no Canadá, foi anunciada a primeira metodologia para dosagem de tiroxina (T4), em triagem neonatal para hipotireoidismo. Hoje, o fato representa um dos principais avanços em medicina preventiva e é reconhecido pelo *US Center for Disease Control and Prevention* (EUA) como um dos programas de saúde pública de maior sucesso do século 21.

A Dra. Léa Maria Zanini Maciel, membro da SBEM-SP, Prof^a. Associada da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP) e Coordenadora do Programa de Triagem Neonatal da mesma instituição, conta na entrevista abaixo um pouco da história do Teste do Pezinho.

MaiSBEM - Quando o Teste do Pezinho foi implementado?

LM - No Brasil, devemos destacar a atuação pioneira do Prof.^o Benjamin Schimidt, que implantou o Programa na década de 70 na APAE de São Paulo. O Programa de Triagem Neonatal se tornou obrigatório, inicialmente, no Estado de São Paulo. Desde então, todas as crianças nascidas nos hospitais e maternidades da rede pública estadual deveriam ser rastreadas para a detecção do hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria.

Em 1990, o teste se tornou obrigatório para todas as crianças nascidas em hospitais e maternidades de todo o País, das redes pública e privada. Entre seus benefícios está a detecção de doenças graves e tratáveis. Em 2001, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), com objetivos específicos: ampliação da cobertura visando 100% dos nascidos vivos, busca ativa dos pacientes triados, sua confirmação diagnóstica, o acompanhamento e tratamento adequados dos pacientes identificados.

O PNTN foi implantado em diferentes fases de acordo com as doenças rastreadas: I=hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria; II = hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias; III = hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias e fibrose cística. Em 2013, houve a expansão do PNTN para a Fase IV, tendo início a triagem para hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase e, desde junho de 2014, todos os estados brasileiros estão habilitados nesta fase do Programa.

MaiSBEM - Temos estatísticas de doenças identificadas por meio do Teste do Pezinho?

LM - Em Ribeirão Preto, interior de São Paulo, entre 1994 e 2005, a cobertura foi de 94,5% e se mantém neste patamar desde então (dados não publicados), porém, bem melhor do que a média de cobertura nacional que, em 2005 e 2009, foi de 80,2% e 81,6%, respectivamente. Deve-se ressaltar que, no Brasil, a taxa de cobertura é bastante variável. Dados de 2009 mostram Paraná, Rondônia, Espírito Santo e Minas Gerais com coberturas de 107,4%, 93,8%, 92,4% e 90,6%, respectivamente; locais com coberturas muito baixas, como Amapá de apenas 46,3% de seus nascidos vivos e os demais com coberturas intermediárias, variando de 60 a 80%.



Das doenças rastreadas na região de Ribeirão Preto, no período que engloba desde o início de sua triagem até 2012, as mais comuns são hipotireoidismo congênito, com incidência de 1:2.409; fibrose cística com 1:5.477; e anemia falciforme com 1:5.167.

MaiSBEM - O que há ainda para aprimorar no Programa?

LM - Elevar sua cobertura para 100% dos RNs no Brasil, através da conscientização da população e dos profissionais de saúde sobre a importância do exame, assim como a época ideal de realização do mesmo, entre o 3^o e o 5^o dia de vida do recém-nascido. Em 2006, nos EUA,

o *American College of Medical Genetics* (ACMG) formou um grupo multidisciplinar de *experts* em Triagem Neonatal e revisou a estrutura do Programa nos diferentes estados americanos e definiu um painel de 29 doenças como prioritárias.

Foram listadas nove doenças do metabolismo de ácidos orgânicos, cinco do metabolismo dos ácidos graxos e seis doenças do metabolismo de aminoácidos, todas triadas por espectrometria de massa em tandem (MS/MS), em adição a hemoglobinopatias, hipotireoidismo congênito, galactosemia, hiperplasia adrenal congênita, fibrose cística, deficiência de biotinidase e surdez.

Atualmente, a MS/MS permite a detecção de mais de 30 distúrbios metabólicos. Alguns laboratórios no Brasil já adquiriram espectrômetros de massa e estão oferecendo testes utilizando esta metodologia.

AGENDA

Confira os principais eventos do setor

Junho

11º Congresso Brasileiro Pediátrico de Endocrinologia e Metabologia (COBRAPEM)

Data: 3 a 6 de junho

Local: Centro de Convenções de Natal

Av. Dinarte Mariz, S/N - Via Costeira - Natal - RN

Informações: www.cobrapem2015.com.br

Tel.: (21) 22041-012 ou 2548-1999

SBEM no Sábado - Atualização no Manejo dos Nódulos e Carcinomas Diferenciados da Tireoide

Data: 27 de junho

Local: AMB (Associação Médica Brasileira)

Rua São Carlos do Pinhal, 324 - Bela Vista

São Paulo/SP

Informações: contato@sbemsp.org.br

Tel.: (11) 3822-1965

Novas perspectivas da pesquisa translacional

Um possível marco de osteopenia em homens

Evidências em modelos animal e humano têm demonstrado que o peptídeo INSL3 é o biomarcador da capacidade funcional das células de Leydig. Como membro da família da insulina, IGFs e relaxinas, é um hormônio de ações complexas, exercendo tanto função autócrina, justócrina e parácrina no testículo, quanto endócrina, especialmente sobre o tecido ósseo. Nessa 25ª edição do MaiSBEM, indico a leitura do trabalho de revisão da Nature Endocrinology:

Ferlin, A., et al (2013). "Testicular function and bone metabolism-beyond testosterone." Nat Rev Endocrinol 9(9): 548-554.

O INSL3 se expressa na gônada por volta da 12ª semana de gestação, assegurando a descida transabdominal do testículo através da ligação ao receptor acoplado à proteína-G RXFP2, expresso no ligamento gubernaculum, induzindo a perda de elasticidade do ligamento, enquanto promove o direcionamento inguinal ipsilateral do testículo.

Durante as transições endócrino-fisiológicas - do feto ao homem adulto maduro, o INSL3 regula todas as etapas de maturação testicular. A partir do trabalho pioneiro do grupo do pesquisador Richard Ivell, da Universidade de Hamburg, sobre os mecanismos de regulação do INSL3, novos horizontes de pesquisa translacional foram alcançados (Ivell, Wade et al. 2013, Trabado, Maione et al. 2014, Fenichel, Lahlou et al. 2015, Lottrup, Nielsen et al. 2015).

Sabe-se que, além de guardião testicular anti-apoptose (Anand-Ivell, Wohlgemuth et al. 2006), o INSL3 influencia os osteoblastos e 25-hidroxilação da Vitamina D. Portanto, baixos níveis de INSL3 poderiam indicar maior risco para osteopenia e osteoporose (Ferlin, Pepe et al. 2009) (Ferlin, Selice et al. 2013). Ao contrário, o ganho de massa óssea durante a puberdade é garantida pelo INSL3. Pacientes em uso de inibidor de aromatase, comparado aos que receberam placebo, ao final de 12 meses de tratamento, apresentam maior INSL3 sérico em virtude do hiperandrogenismo hipergonadotrófico induzido farmacologicamente (Wikstrom, Bay et al. 2006).

Pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico, tratados com testosterona e hCG, cronicamente também apresentaram ao final do estudo aumento de INSL3 e melhor capacidade funcional de Leydig (Trabado, Maione et al. 2014).

Antevejo a importância da dosagem do INSL3 na avaliação individualizada do hipogonadismo subclínico observado na Deficiência Androgênica no Envelhecimento Masculino (DAEM), quando a redução do INSL3 pode ser detectada mais precocemente a despeito do nível normal de testosterona.

* Dr. Magnus R. Dias da Silva é Professor Adjunto de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo e presidente da comissão científica do XI COPEM.

Informe-se

Diabetes e Obesidade

Dr. Antonio Carlos Pires é o especialista que estreia nesta nova coluna, abordando a indicação de estudo relevante para a Endocrinologia. A leitura recomendada é Scheen A; Van Gaal LF. *Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2:911-22*

"A leitura desse artigo de revisão é extremamente proveitosa para a prática clínica diária. Os autores descrevem a interface

entre a complexidade da fisiopatologia do diabetes *mellitus* e da obesidade. De maneira clara, discutem o envolvimento da genética, epigenética, influência ambiental, mudanças da microbiota e a consequente disfunção da permeabilidade da barreira intestinal. Ao fim, fazem uma revisão das opções farmacológicas disponíveis para o tratamento do diabetes *mellitus* no indivíduo com obesidade", comenta o endocrinologista, que é Professor Adjunto e Doutor da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto. Fica a dica!



Prezado associado: queremos saber quais são suas pesquisas recentes, novas alternativas de tratamento da sua especialidade e atuais pautas científicas. Se você tem algum estudo em desenvolvimento, recém-lançado ou queira comentar sobre algum artigo científico, envie seus contatos para imprensa@gengibrecomunicacao.com.br.

Redes Sociais

@SBEMSP

Sbem-São-Paulo

www.sbemsp.org.br