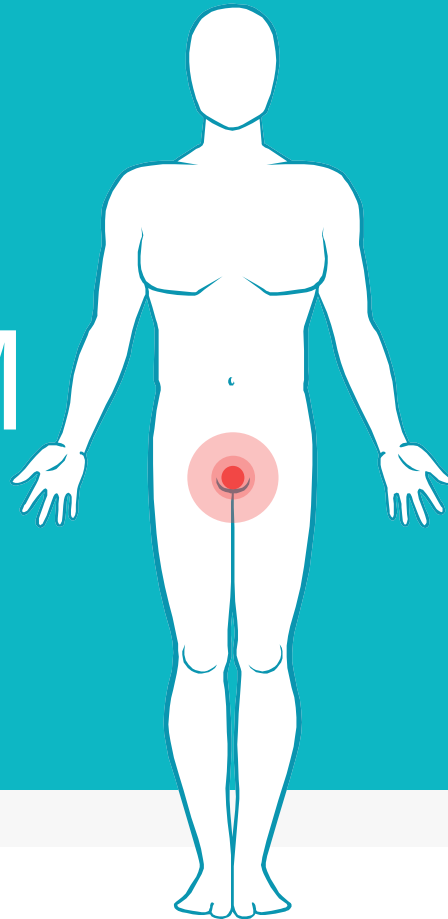


HIPOGONADISMO EM HOMEM JOVEM – CASO CLÍNICO



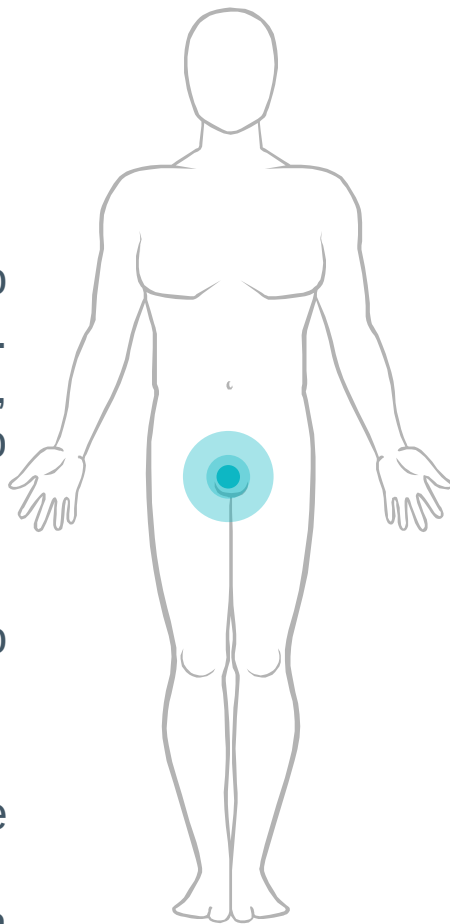
Apresentadora: Isabela Mattar Sasdelli

Orientadora: Patrícia Corradi

Hospital Mater Dei

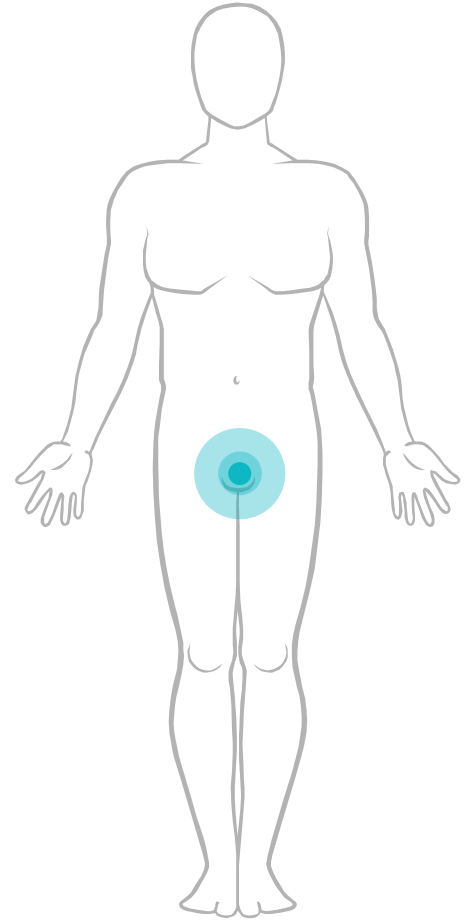
CASO CLÍNICO

- ▶ E. R. M., 31 anos, sexo masculino, casado
- ▶ HMA: Paciente procura consultório por indicação do urologista para avaliar terapia de reposição hormonal. Queixa-se de indisposição e intolerância ao exercício, associado a ganho ponderal progressivo e pouco interesse sexual.
- ▶ HP:
 - ▶ Relato de “prolactina alta e testosterona baixa” no passado (Dx há 10 anos)
 - ▶ Deposteron e outras formulações → sem resposta
 - ▶ Nega uso de medicações. Nega passado de caxumba.
 - ▶ Criptorquidia à direita >> correção cirúrgica na infância (9-10 anos)



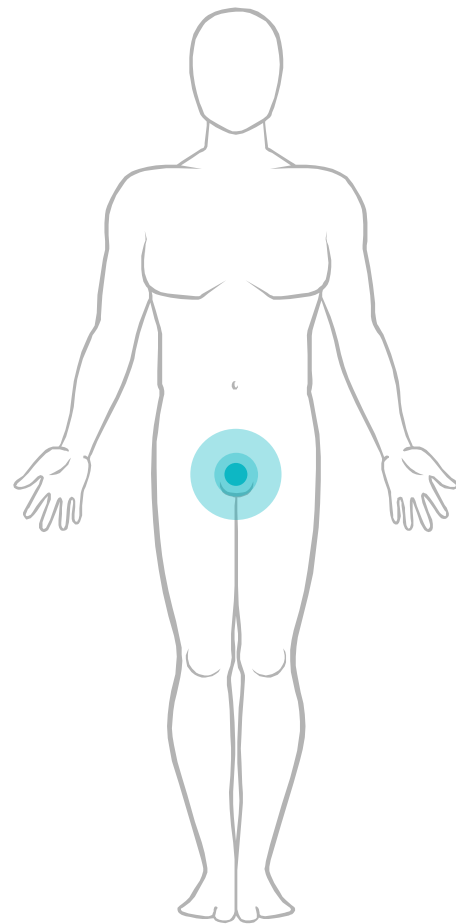
CASO CLÍNICO

- ▶ HF: Pai com DM2
- ▶ HS: Natural de Itaúna. Local onde reside
 - ▶ Não etilista, não tabagista
 - ▶ Trabalha como técnico de informática
 - ▶ Nega trabalho com altas temperaturas ou uso de produtos químicos
 - ▶ Esposa com desejo de engravidar



CASO CLÍNICO

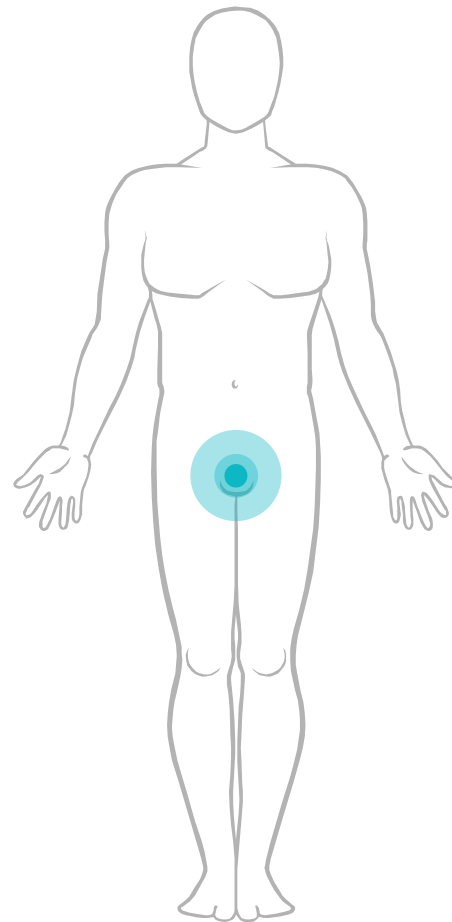
- ▶ Exame físico:
- ▶ Ectoscopia: distribuição de pêlos normal (padrão masculino). Ausência de ginecomastia
- ▶ Peso: 102 kg / Altura: 1,70 / **IMC: 35** / CA: 112 cm
- ▶ ACV: BNRNF, sem sopros. PA 120x70 mmHg
- ▶ AR: MVF, sem RA. Eupneico
- ▶ Tireóide: sem alterações à palpação
- ▶ AGU: Genitália típica adulta. Testículos tópicos.
TD: 12 ml / TE: ~18 ml (> 15 e < 20 ml)
 - ▶ (VR: ≥ 15 ml)



CASO CLÍNICO

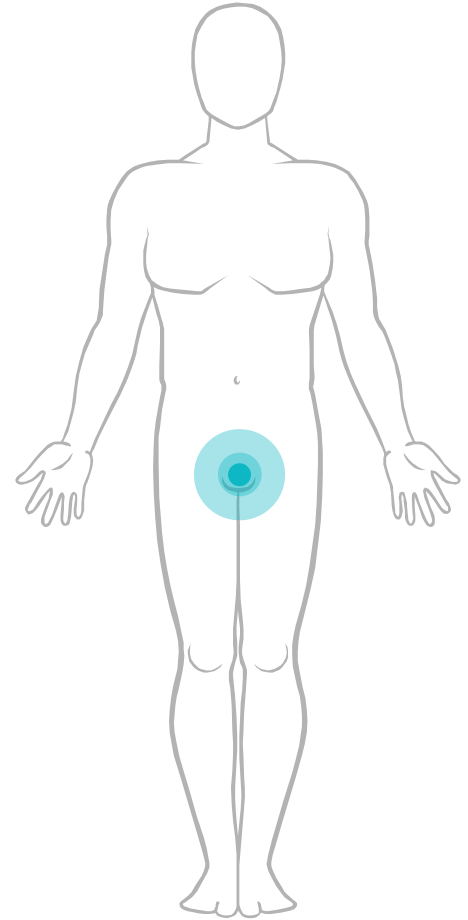
► Exames prévios (18/03/2019):

Albumina (g/dL)	4,5 (VR: 3,7 - 5,2)
PSA (ng/ml)	0,29 (VR: < 2,5)
Hb (g/dL)	18,9 (VR: 12 - 16)
Ht (%)	54% (VR: 36 - 46)
SHBG (nmol/L)	9,5 (VR: 13,2 - 89,5)
LH (mUI/ml)	0,07 (VR: 1,5 - 9,3)
FSH (mUI/ml)	0,92 (VR: 1,4 - 18,1)
Testosterona total (ng/dL)	160 (VR: 165 - 753)**
Prolactina (ng/ml)	7,6 (VR: 2,1 - 17,7)
TSH (mUI/ml)	1,71 (VR: 0,38 - 5,33)
T4livre (ng/dL)	0,88 (VR: 0,54 - 1,24)



CASO CLÍNICO

- ▶ Exames prévios:
- ▶ Us bolsa escrotal (06/04/2018): cistos em epidídimo bilateralmente. Pequena hidrocele à esquerda. VTD: 12,6cm³ // VTE: 17,1cm³



ESPERMOGRAMA

Material: Líquido Seminal

Método: Macroscopia e coloração Eosina/ Nigrosina e Panótica.

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Cor	: Branco opalescente
Cheiro	: "Sui generis"
Liquefação	: Completa
Viscosidade	: Normal
Volume	: 1,8 mL
pH	: 8
Coagulação	: Presente

MOTILIDADE

Progressivos (Rápidos e Lentos)	: 0	%
Motilidade não progressiva	: 0	%
Imóveis	: 0	%

FENÔMENO DE AGLUTINAÇÃO : Ausente

VITALIDADE : 0 % Vivos

CONTAGEM DE ESPERMATOZÓIDES 0 x milhões/mL

MORFOLOGIA

Espermatozóides Típicos	: 0	%
Espermatozóides Atípicos	: 0	%
Células Germinativas (Espemátides e Espermatócitos)	: 0	%

branco opalescente
"sui generis"
Completa (até 20 minutos)
Normal
2 a 5 mL
7.2 a 8.0
Presente

Acima de 50%

Ausente (<10%)

Acima de 58%

Acima de 20 milhões/mL

30% ou mais de formas normais
Até 40%
Até 10%

ELEMENTOS INFLAMATÓRIOS

Neutrófilos	: 2,0 por campo	Até 02 por campo
Macrófagos	: 0 por campo	Até 01 por campo

ELEMENTOS DE FUNDO

Hemácias	: 1,0 por campo
Material protéico	: Moderada quantidade

MORFOLOGIA ESPERMÁTICA

Morfologia atípica representada por:

*

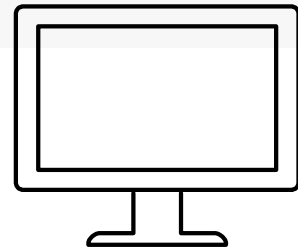
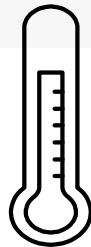
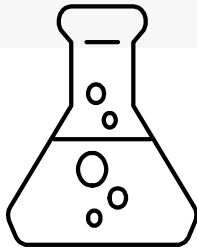
CONCLUSÃO

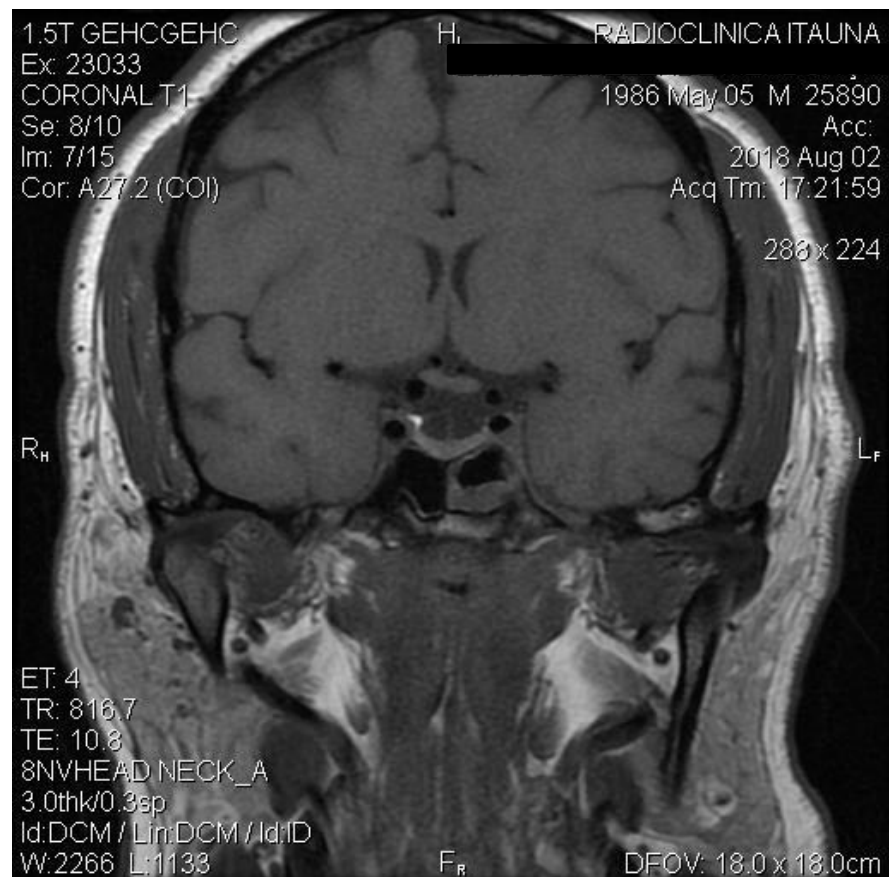
Azoospermia.

Data da Coleta: 07/02/2019 13:04 Data da Liberação: 07/02/2019 15:21

Esse exame foi assinado digitalmente sob o nº: 46591df2ed57aad492f5abe207b5d61

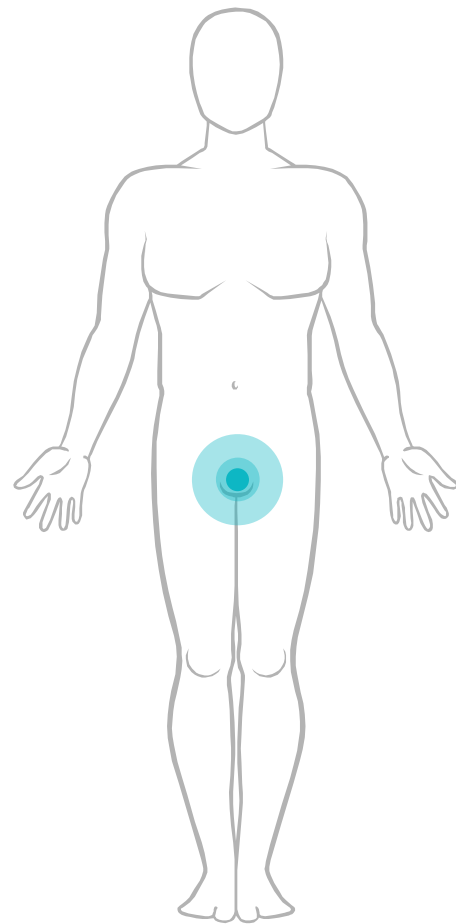
CONDUTA?





CASO CLÍNICO

- ▶ Exames prévios:
- ▶ RNM sela túrcica (02/08/2018): insinuação caudal da cisterna supra-selar. Parênquima hipofisário levemente afilado e acolado ao assoalho selar, configurando **sela túrcica parcialmente vazia**; impregnação homogênea pelo meio de contraste paramagnético, sem evidências de lesões focais detectáveis. Haste, quiasma e seios cavernosos livres.



SUMÁRIO

1

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO (HH)

2

SÍNDROME DA SELA VAZIA

3

CRIPTORQUIDISMO

4

INFERTILIDADE

5

CONDUTA DO CASO CLÍNICO

1. HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO (HH)

FISIOLOGIA

- Estimula a síntese/secreção dos esteróides gonadais

95%

T
E₂
LH

- Determina a quantidade das células de Sertoli
- Induz e mantém a espermatogênese



Influenciada também:

- Testosterona → mediante estímulo do GnRH no hipotálamo

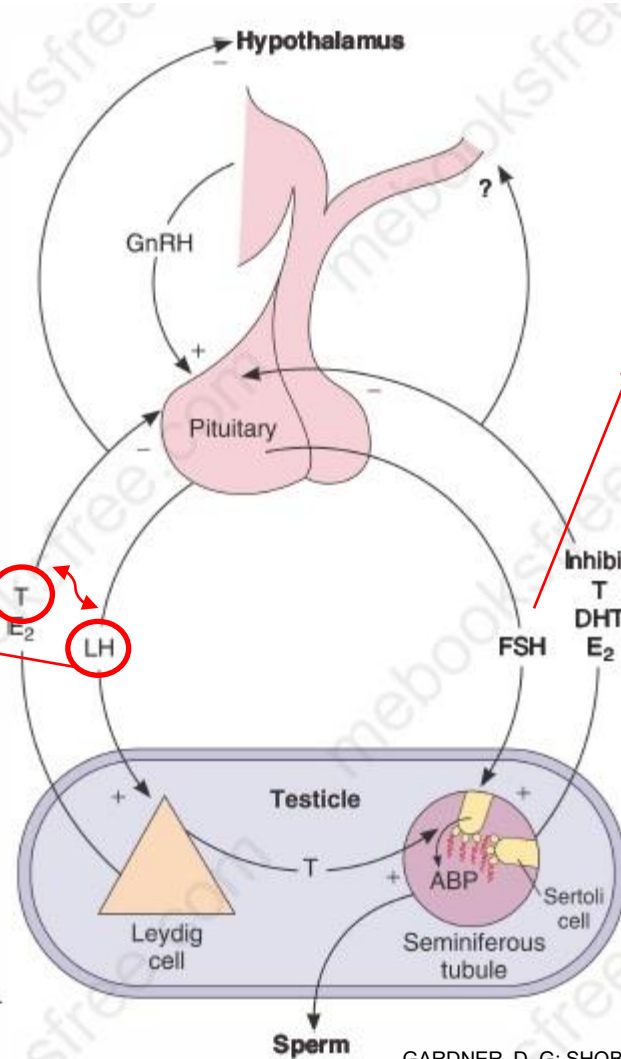


FIGURE 12-4 Hypothalamic-pituitary-testicular axis (ABP, androgen-binding protein; DHT, dihydrotestosterone; E₂, estradiol; FSH, follicle-stimulating hormone; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; LH, luteinizing hormone; T, testosterone; +, positive influence; -, negative influence).

METABOLISMO DA TESTOSTERONA

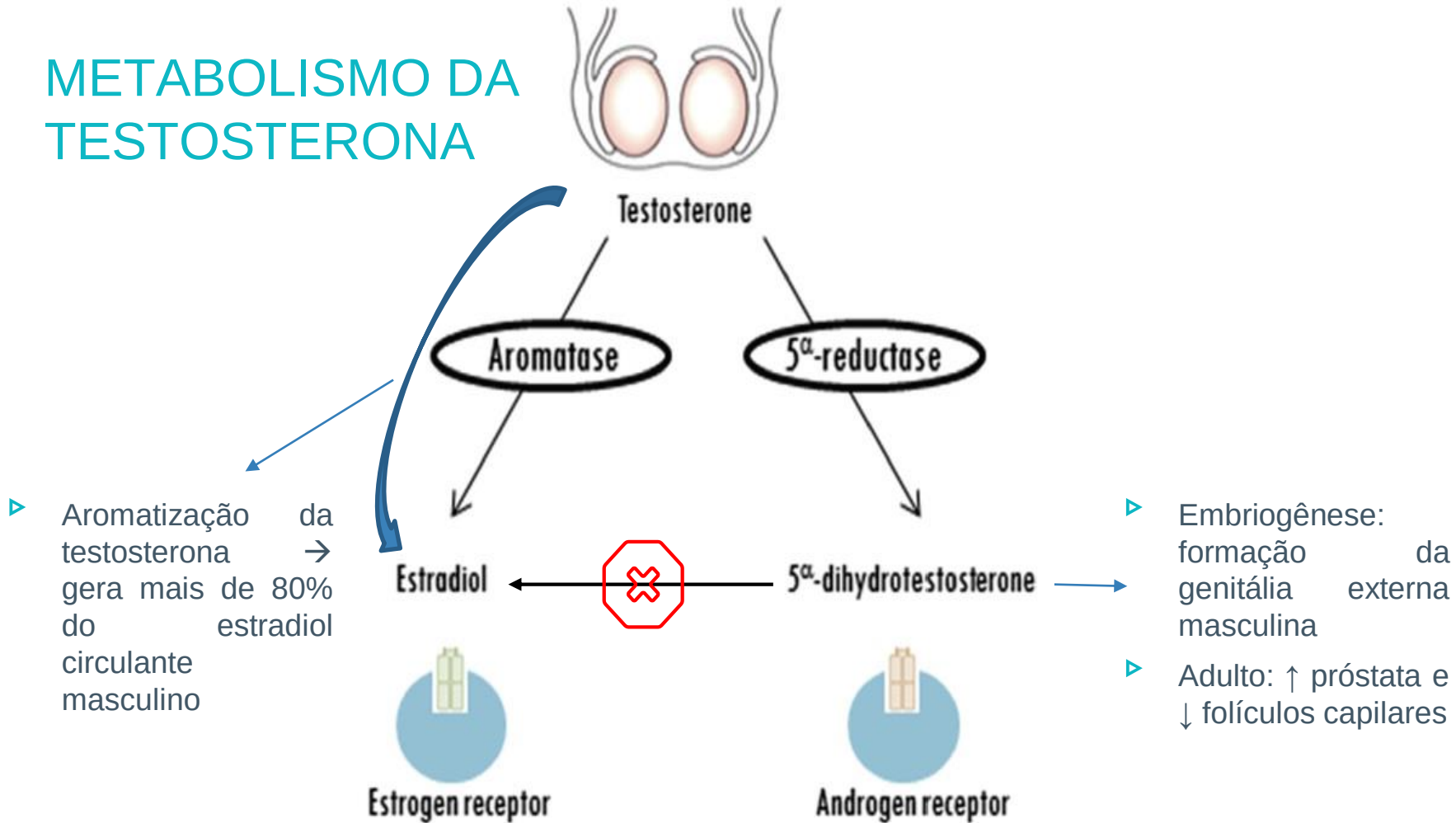
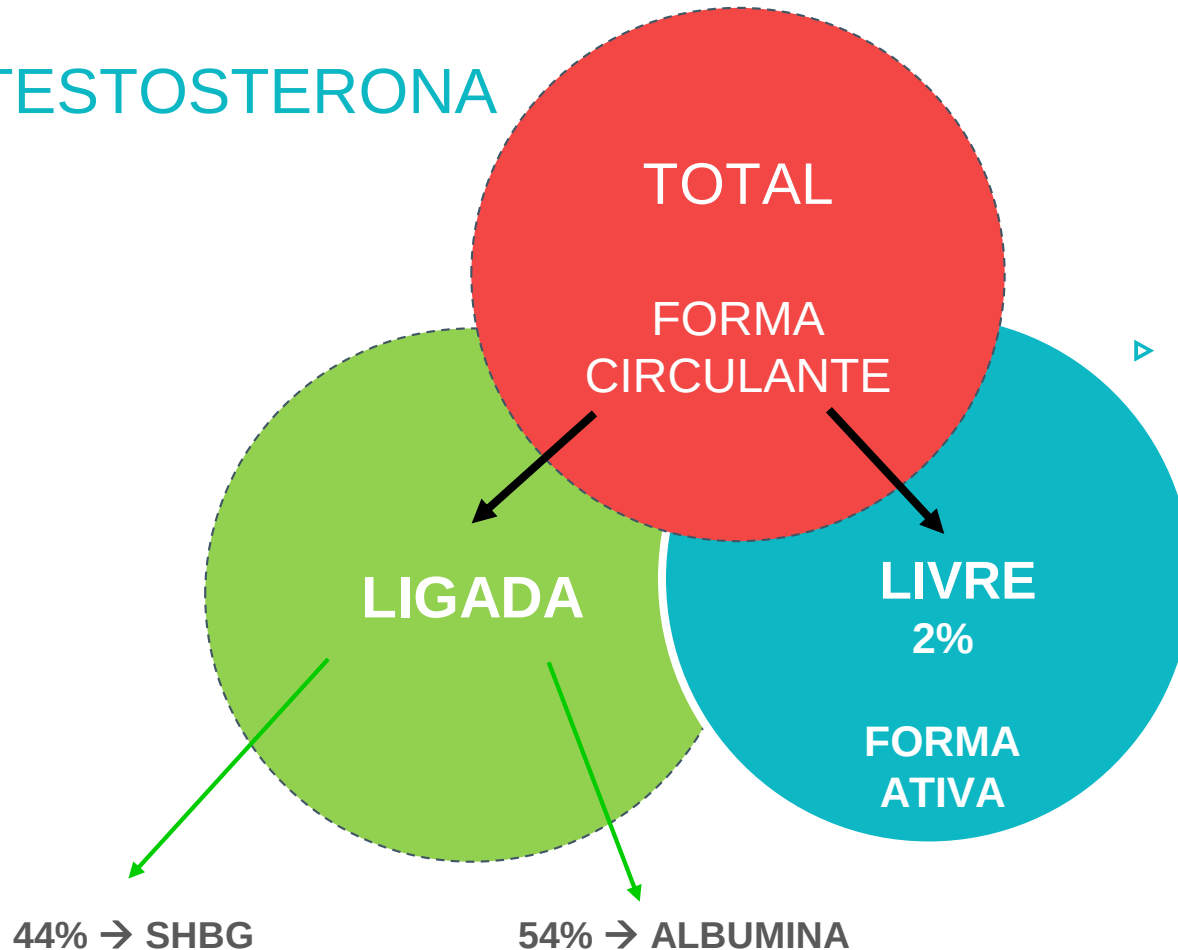


Fig. 2. Peripheral testosterone metabolism.

TESTOSTERONA



- ▶ Produção de testosterona:
 - ▶ Testículos (95%)
 - ▶ Adrenal

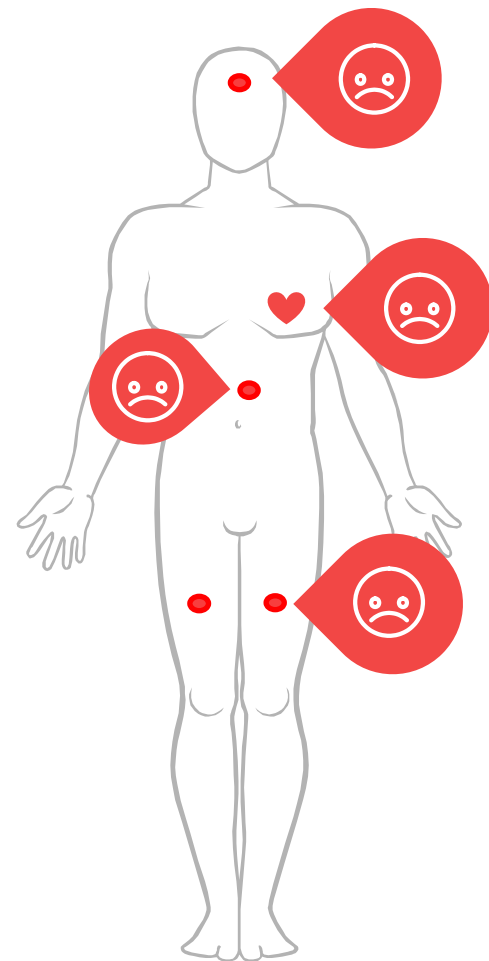
TESTOSTERONA



Morbimortalidade
cardiovascular

Ocorrência de
Síndrome Metabólica

DM2, aterosclerose,
sarcopenia



HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

- ▶ Secreção insuficiente de GnRH (terciário → hipotalâmico)

- ▶ Secreção insuficiente de LH (secundário → hipofisário)

1

- Baixos níveis de testosterona
- Baixos ou inapropriadamente normais de FSH e LH

2

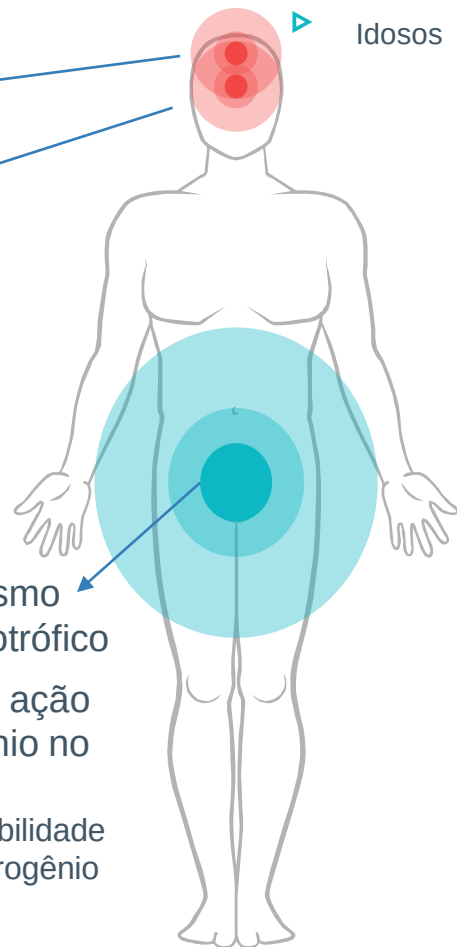
- Redução similar de espermatozóides

3

- Redução de LH
- Redução da testosterona (intratesticular)
 - Principal hormônio para espermatogênese

▶ PREVALÊNCIA HIPOGONADISMO:
5.000.000 EUA

▶ Idosos



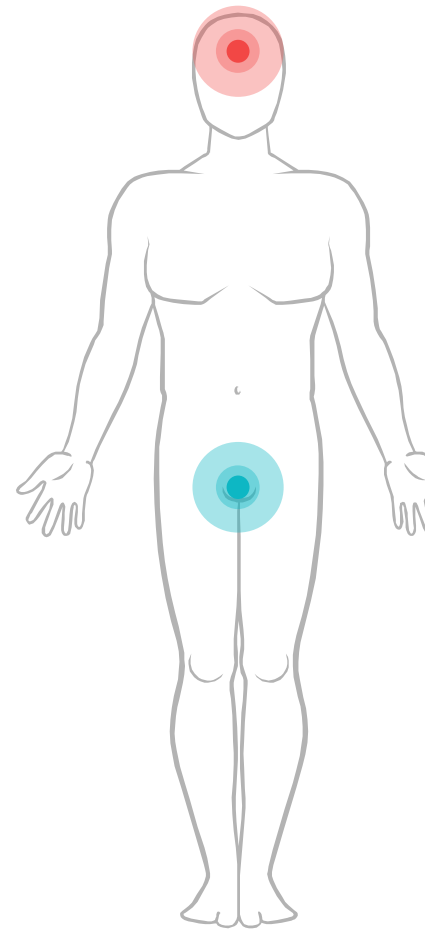
▶ Hipogonadismo hipergonadotrófico

▶ Distúrbio da ação do androgênio no tecido-alvo

▶ Insensibilidade ao androgênio

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

- ▶ Menor susceptibilidade a ginecomastia
 - ▶  FSH e LH →  aromatase testicular →  testosterona em estradiol
- ▶ Diferenciação sexual ocorre:
 - ▶ Secreção de testosterona
 - ◆ Células de Leydig fetais
 - ◆ 1º trimestre da gestação
 - ◆ Dependente do estímulo da gonadotrofina coriônica humana (hCG) placentária
- ▶ Desenvolvimento peniano ocorre:
 - ▶ 2º trimestre de gestação
 - ▶ Nessa fase: secreção de testosterona testicular dependente da secreção de LH fetal → se subnormal:
 - ◆ Micropênis e criptorquidismo



CAUSAS DE HH

Hypothalamic-Pituitary Disorders

Panhypopituitarism

Isolated LH and FSH deficiency

Prepubertal (testes ≤ 2 cc)

Congenital

With hyposmia or anosmia, colobomas, synkinesia (Kallmann syndrome)

With complex neurologic syndromes

Prader-Willi syndrome

CHARGE syndrome

Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome

Cerebellar ataxia syndrome

Acquired

Tumor (craniopharyngioma, pituitary adenoma)

Cushing syndrome

Hyperprolactinemia

Severe iron overload syndromes

Postpubertal (testes > 2 cc)

Congenital with partial LH and FSH deficiency

Acquired

Tumor (pituitary adenoma; rarely parasellar tumor)

Cushing syndrome

Hyperprolactinemia

Iron overload syndromes

Medications (opioids)

Sleep apnea

Primary Testicular Abnormalities

Klinefelter syndrome (XXY)

Other chromosomal defects (XX male, XY/XXY, XX/XXY, XXXY, XXXXY)

Bilateral anorchia (vanishing testes syndrome)

Leydig cell aplasia

Cryptorchidism

Noonan syndrome

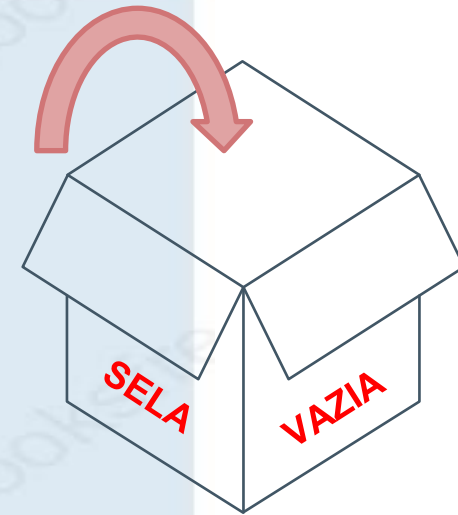
Myotonic dystrophy

Defects in androgen biosynthesis

Defects in Androgen Action

Complete androgen insensitivity (testicular feminization)

Incomplete androgen insensitivity



CAUSAS DE HH

HH isolado

Deficiência isolada de gonadotrofinas

- ▶ Secreção deficiente de GnRH
- ▶ Mutação no receptor do GnRH ou
- ▶ Mutações das frações β do LH ou FSH
- ▶ Idiopáticos

Sem alterações no olfato

Síndrome de Kallmann

HH+ 1 anormalidade congênita não gonadal

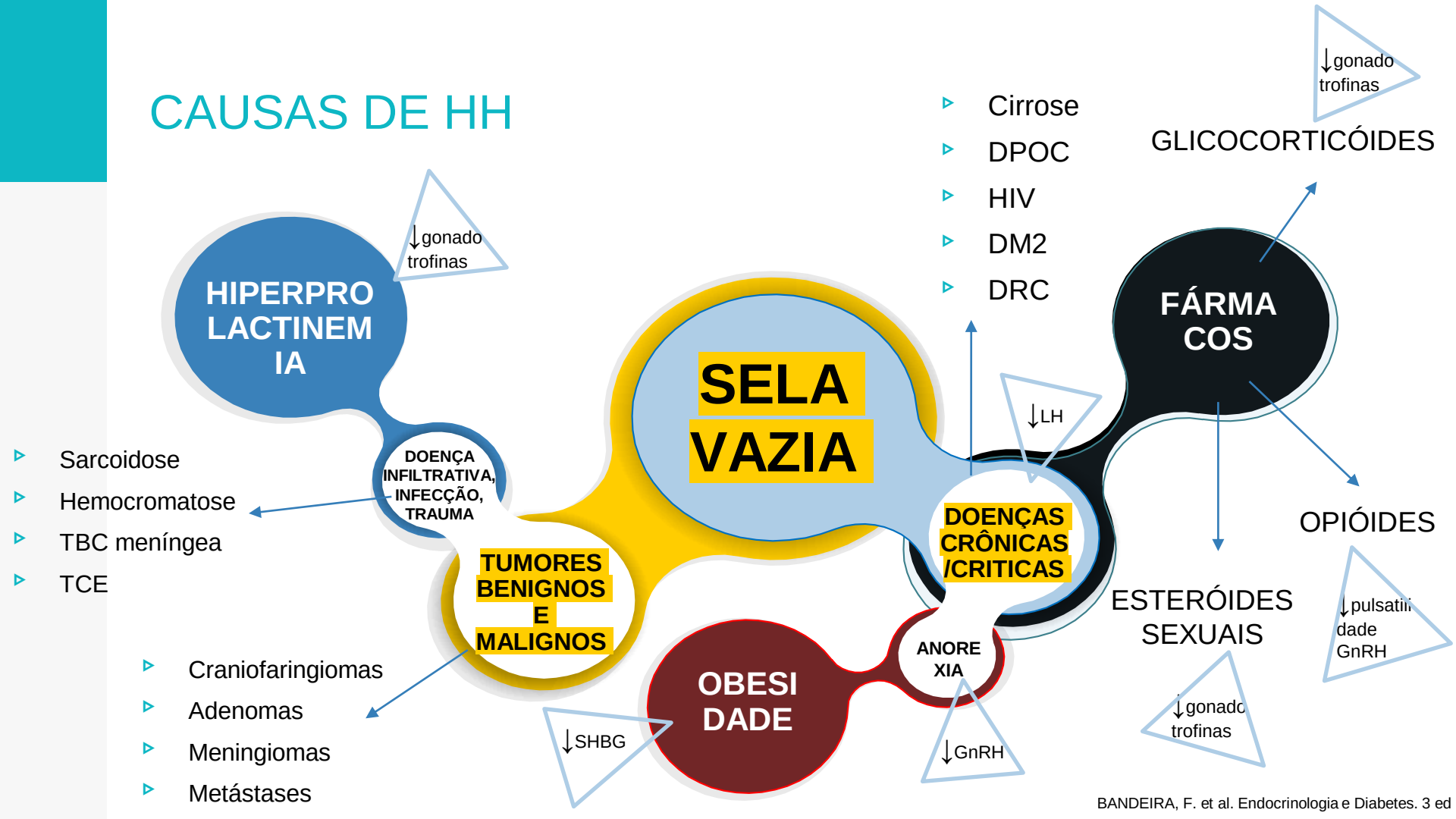
- ▶ Anosmia
- ▶ Daltonismo vermelho-verde
- ▶ Defeitos faciais na linha média
- ▶ Anormalidades do trato urogenital
- ▶ Perda auditiva neurosensorial

Laurence-Monn e Bardet-Biedl

Retinite pigmentosa + retardo no desenvolvimento

- ▶ LM: paraplegia espástica
- ▶ BB: polidactilia pós-axial, displasia renal e obesidade de início precoce

CAUSAS DE HH



Primeiro

- ▶ Buscar sinais e sintomas de deficiência androgênica
- ▶ Excluir doença sistêmica, distúrbios alimentares, problemas de estilo de vida (exercício excessivo ou abuso de drogas)

- ▶ Dosagem sérica de testosterona total (de preferência amostra sérica matinal)

Segundo

- ▶ Medir nível de LH nos pacientes com suposta deficiência androgênica
 - ▶ Determinar se o defeito é testicular ou hipotalâmico-hipofisário

Terceiro

DIAGNÓSTICO

Box 2

Signs and symptoms of hypogonadism in the adult male

Sexual dysfunction: reduced libido, diminished penile sensation, erectile dysfunction, difficulty attaining orgasm, reduced ejaculate, oligospermia

Regression of secondary sexual characteristics

Reduced bone mass or bone mineral density

Muscle wasting

Gynecomastia

Reduced energy, fatigue

Anemia

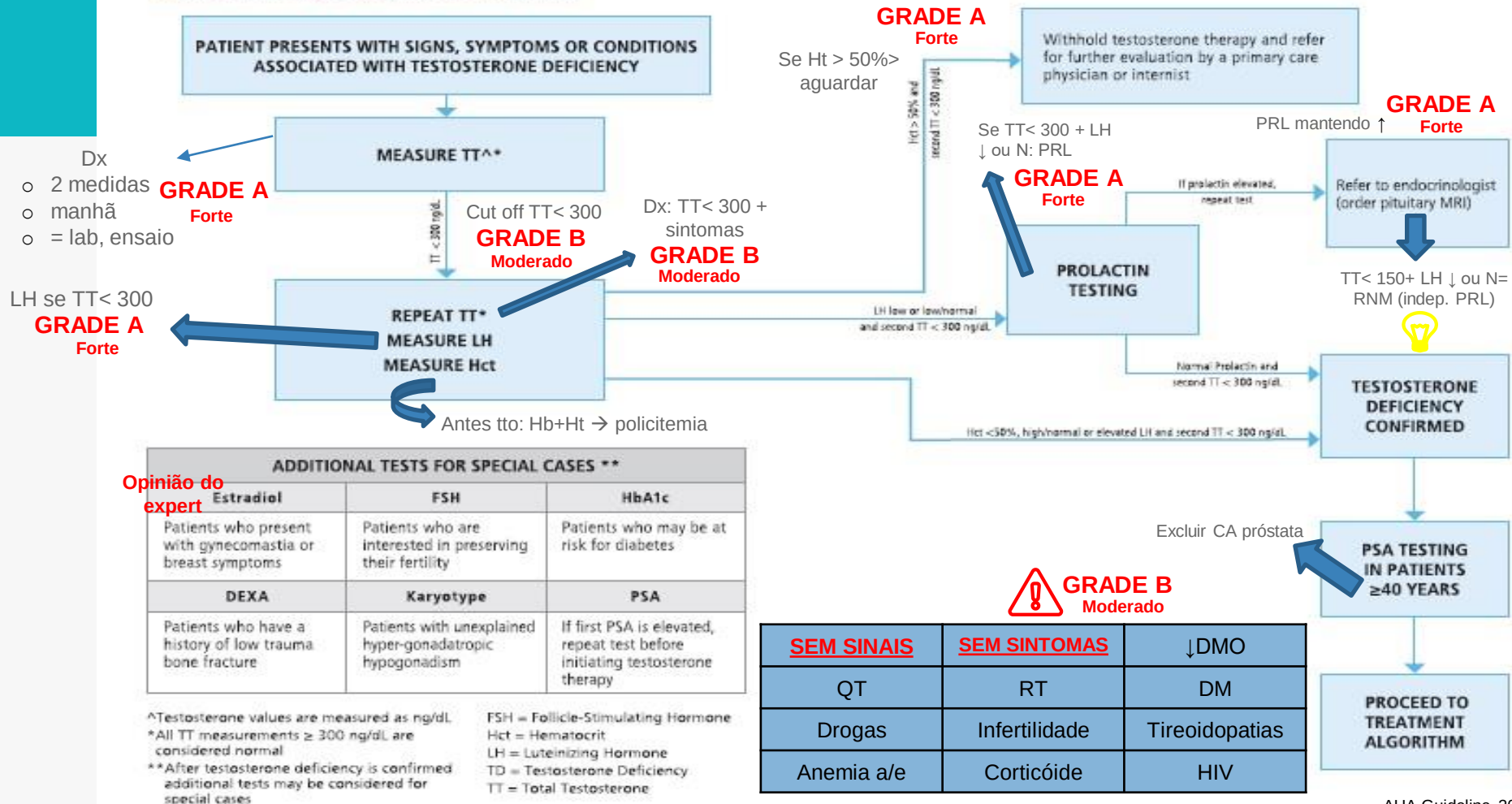
Increased abdominal adiposity

Depressed mood

Difficulty concentrating

Changes in cholesterol levels

EVALUATION AND MANAGEMENT OF TESTOSTERONE DEFICIENCY: DIAGNOSTIC ALGORITHM



DIAGNÓSTICO

TT > 350	Sem necessidade de reposição
TT entre 230-250 ng/dL	Dosar SHBG para cálculo da TL (confirma se TL < 6,5 ng/dL)
TT < 230 ng/dL	Confirma diagnóstico de hipogonadismo
TT < 150 ng/dL	↑ suspeita de H. central ou relacionado a hiperprolactinemia

TABLE 12-2 Conditions commonly associated with altered serum SHBG concentrations.

Lower SHBG	Higher SHBG
Obesity	Hepatopathy
Corticosteroids	Anti-epileptics
Hypothyroidism	Hyperthyroidism
Androgens	Estrogens

FÓRMULA DE VERMEULEN

$$TL = \frac{TT \text{ (nM/L)}}{SHBG \text{ (nM/L)}} \times 100^*$$

*Se albumina normal

VR TL: 5-9

TRATAMENTO

- ▶ Reposição hormonal
 - ▶ Reestabelecer a função sexual e mantê-la
 - ▶ Melhorar sinais e sintomas
- ▶ Se desejo reprodutivo: avaliar indução da espermatogênese
- ▶ Se sensibilidade mamária ou ginecomastia: curto período de androgênios não aromatizáveis (DHT, mesterolona ou oxandrolona)
- ▶ Se preocupação com a segurança da próstata: esteróides ou moduladores do receptor de androgênios não seletivos (menos suscetíveis à 5 α -redutase)

2. SÍNDROME DA SELA VAZIA

DEFINIÇÃO

- ▶ Espaço subaracóide se estende para dentro da sela
- ▶ LCR
- ▶ Achatamento da hipófise

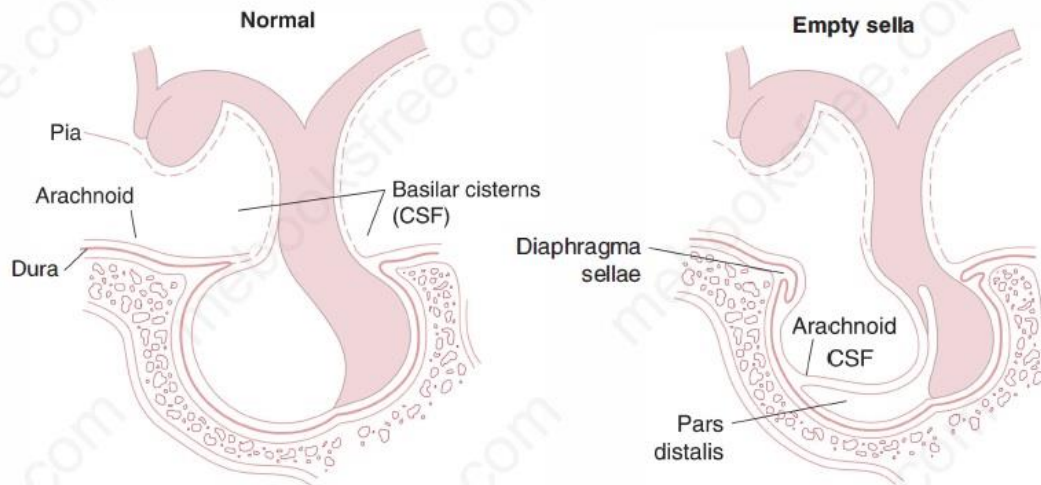


FIGURE 4-17 Representation of the normal relationship of the meninges to the pituitary gland (**left**) and the findings in the empty sella (**right**) as the arachnoid membrane herniates through the incompetent diaphragma sellae. (Reproduced with permission from Jordan RM, Kendall JW, Kerber CW. The primary empty sella syndrome: analysis of the clinical characteristics, radiographic features, pituitary function, and cerebrospinal fluid adenohypophysial hormone concentrations. *Am J Med.* 1977 Apr;62(4):569-580.)

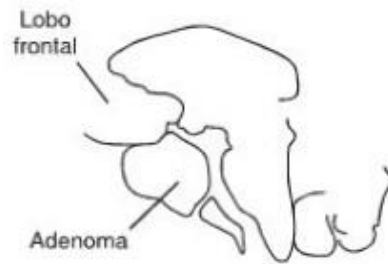
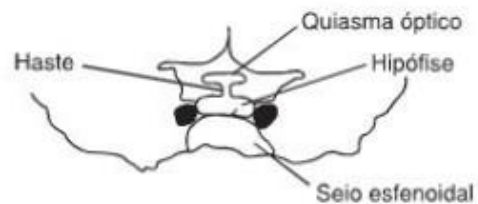
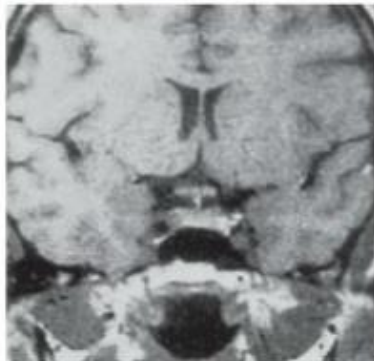
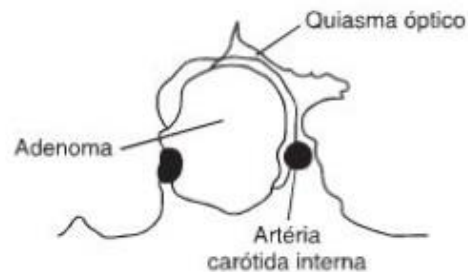
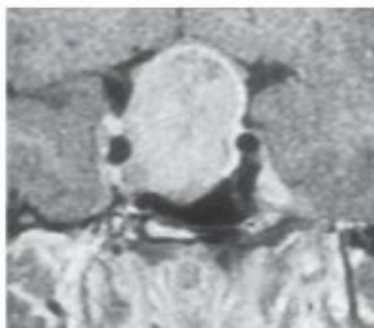


Figura 8-7 • Secção coronal por ressonância magnética de uma glândula hipófise normal (*acima*). Um grande adenoma hipofisário é observado levantando e distorcendo o quiasma óptico (*seta*) e também invadindo o seio esfenoidal (*meio*). Secção sagital de um macroadenoma grande com invasão óssea colidindo em estruturas cerebrais (*abaixo*).



CAUSAS E EPIDEMIOLOGIA

Primária:



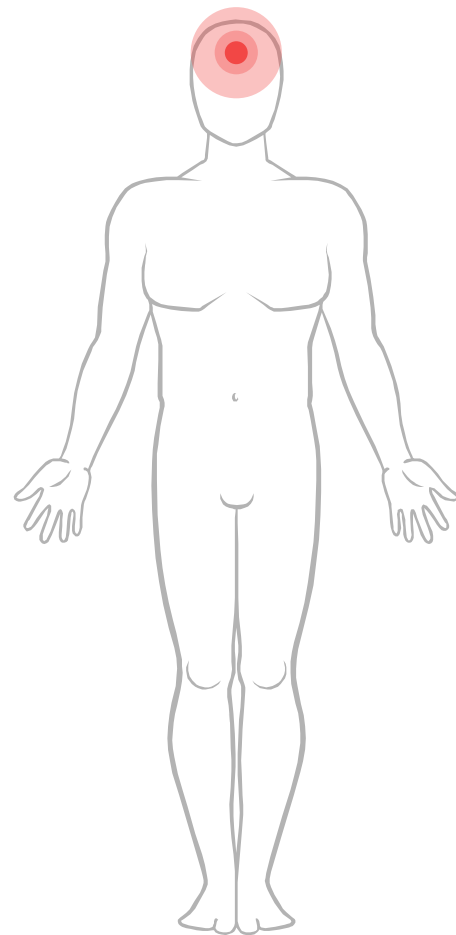
Desenvolvimento rudimentar ou aplasia do diafragma selar

- ▶ 5-23% nas autópsias
- ▶ Sela totalmente vazia (5% dos adultos)

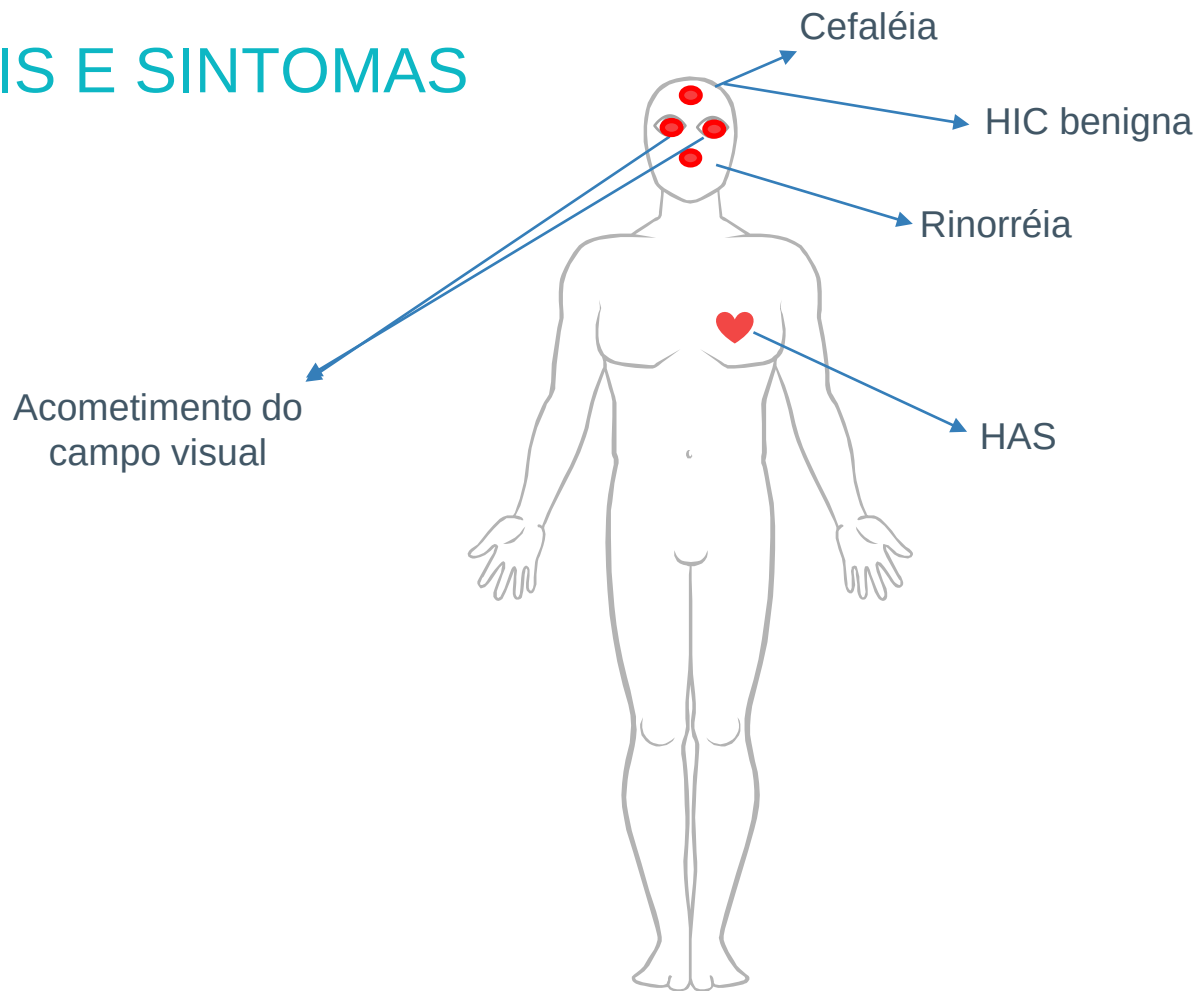
Secundária:

- ▶ Após hipofisectomia
- ▶ Após infarto ou necrose do tecido hipofisário ou de adenomas
- ▶ Síndrome de Sheehan
- ▶ Após radioterapia

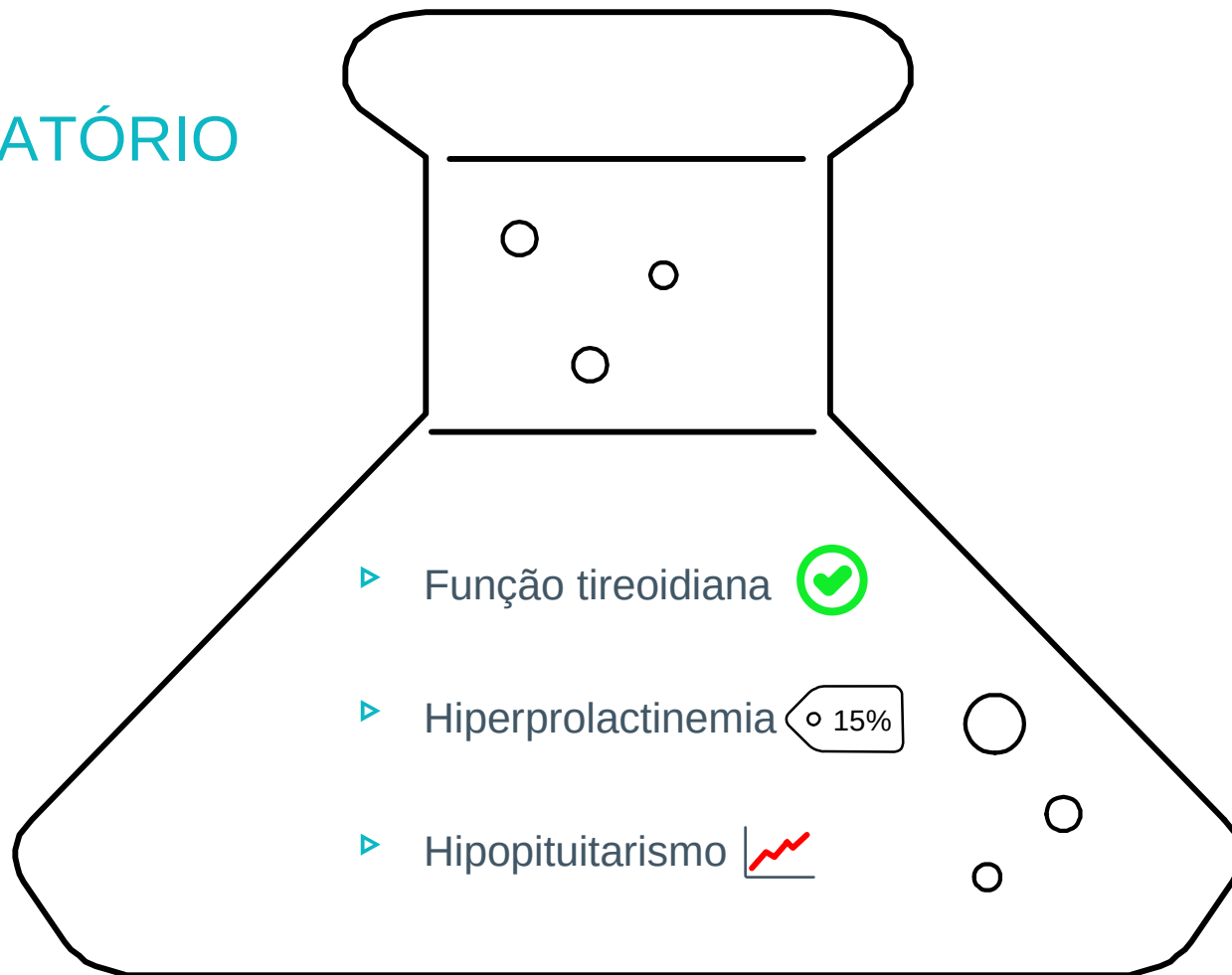
- ▶ PREVALÊNCIA:
- ▶ Pacientes de meia idade
 - ▶ Mulheres obesas



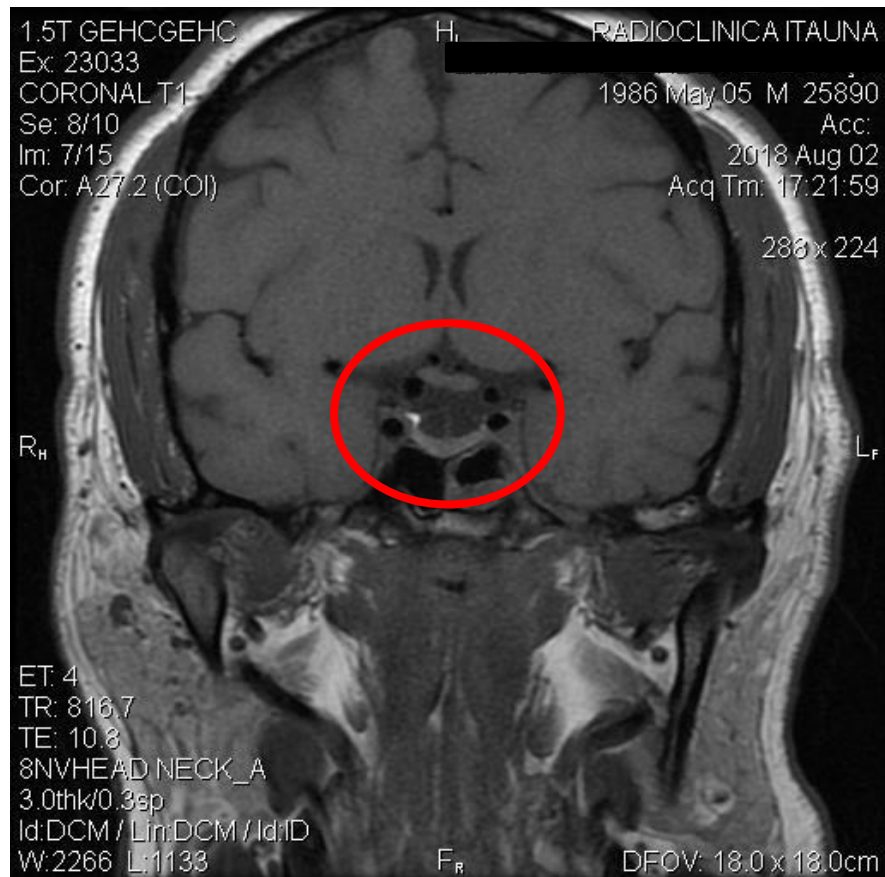
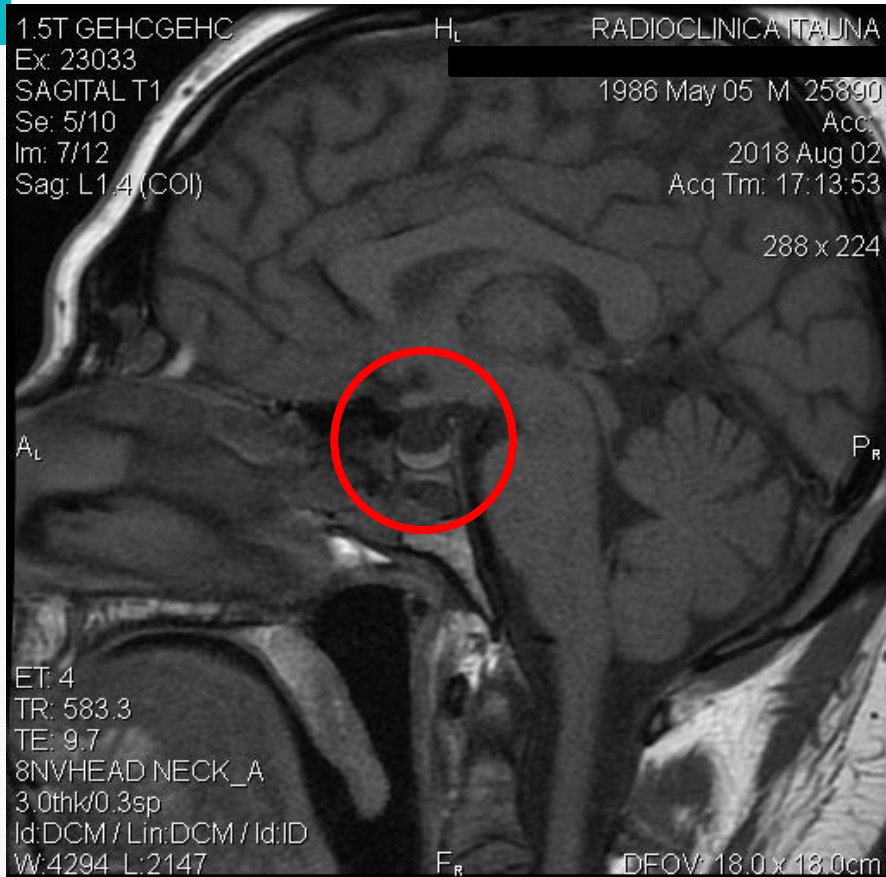
SINAIS E SINTOMAS



LABORATÓRIO



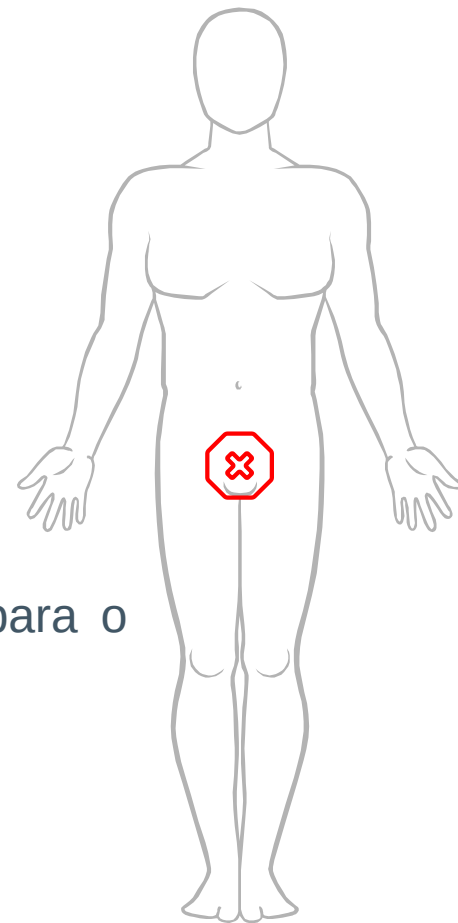
DIAGNÓSTICO



3. CRIPTORQUIDISMO

DEFINIÇÃO

- ▶ Deficiência uni ou bilateral de testículos no escroto
 - ▶ Falha na descida pelo canal inguinal externo
- ▶ Fatores hormonais e mecânicos
 - ▶ Deficiência congênita de gonadotrofinas
 - ◆ Deficiência androgênica neonatal contribui para o desenvolvimento da doença
- ▶ Comum RN 

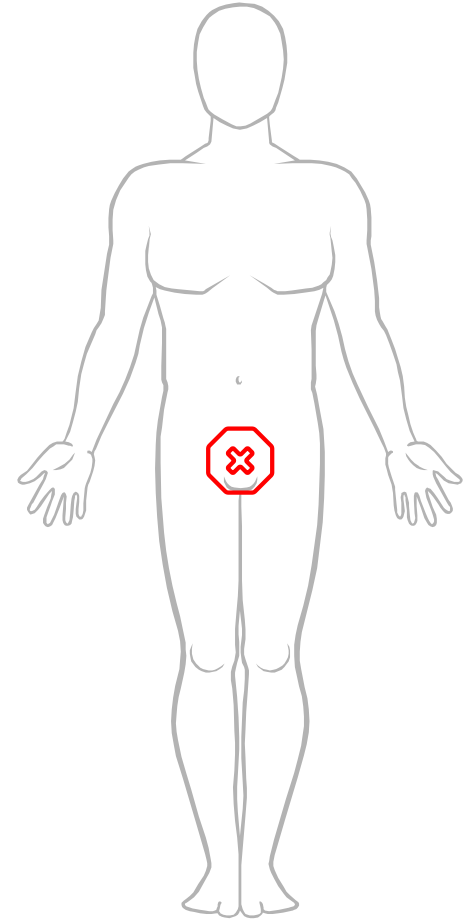


FISIOPATOLOGIA

- ▶ Descida testicular normal: por volta de 1 ano de idade

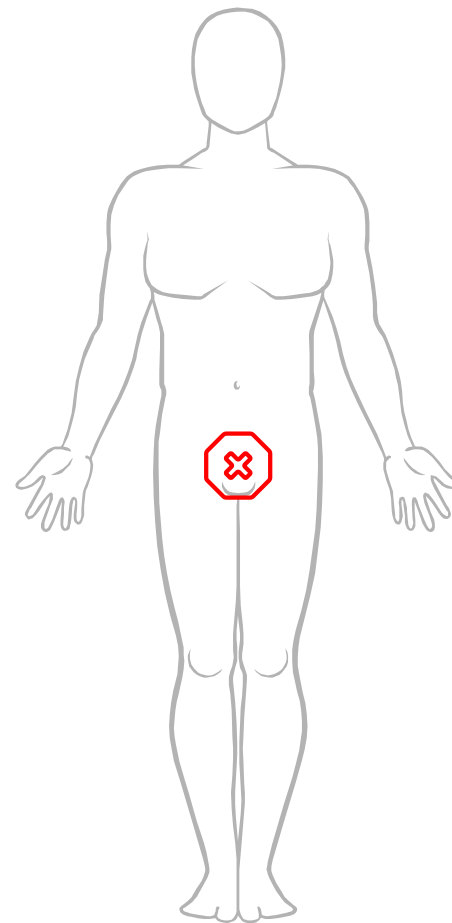


- ▶ Amadurecimento das células germinativas no estado pré-púbere → não ocorre nos testículos não descendentes:
 - ▶ 2-3 meses de idade: gonócitos fetais → espermatogônia adulta
 - ◆ Coincide com a onda de LH, FSH e testosterona
 - ▶ 4-5 anos de idade: meiose e aparecimento dos espermatozoides primários



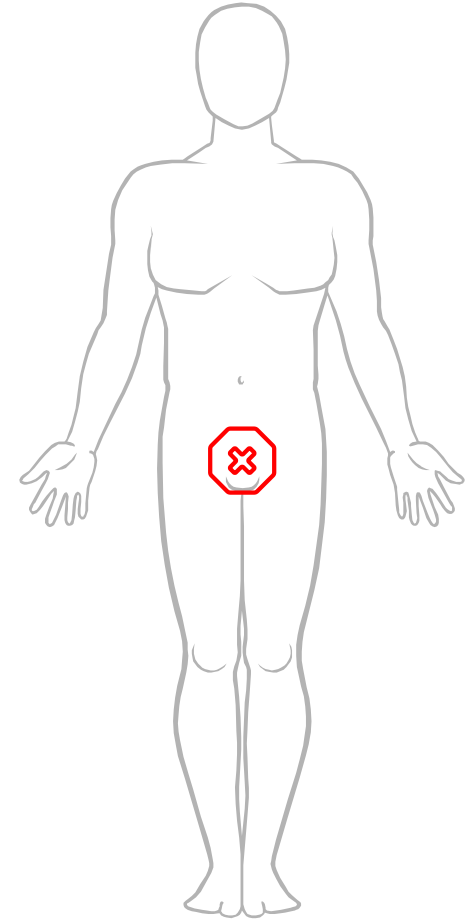
FISIOPATOLOGIA

- ▶ Testículos criptorquídicos, mesmo se substituídos no escroto, podem nunca apresentar função espermatogênica normal
 - ▶ Anormalidade anterior no amadurecimento da célula germinativa ou
 - ▶ Dano vascular da circulação testicular durante a orquipexia ou
 - ▶ Defeito testicular intrínseco
- ▶ Se unilateral → Hipertrofia testicular compensatória
 - ▶ Por ↑ do FSH



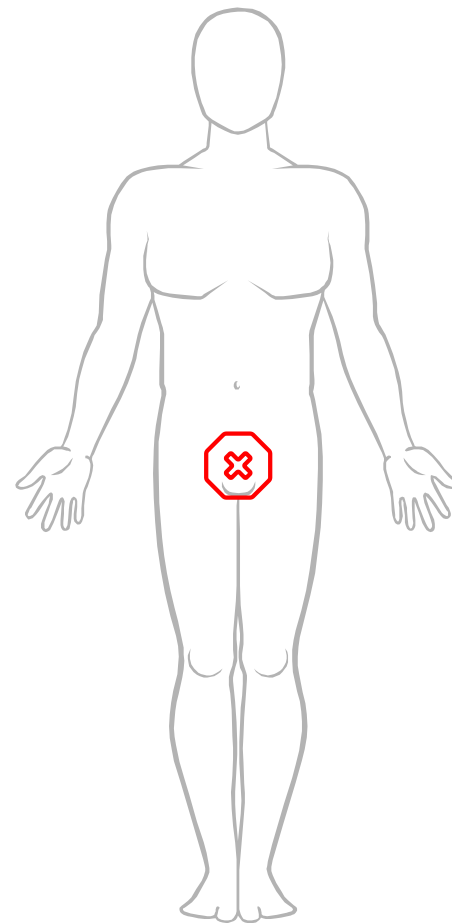
SINAIS E SINTOMAS

- ▶ Em geral assintomático
 - ▶ Exceções:
 - ◆ Torções
 - ◆ Trauma
 - ◆ Transformação maligna



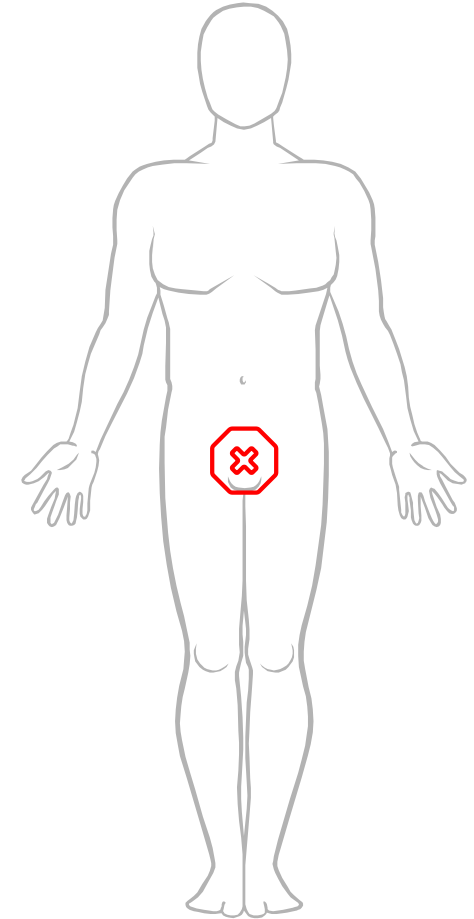
DIAGNÓSTICO

- ▶ Diagnóstico: ausência de um ou ambos testículos
- ▶ Laboratório:
 - ▶ Pré-puberes: em geral LH, FSH e testosterona normais
 - ▶ Póspúberes: FSH aumentado
 - ◆ Dano túbulos seminíferos e redução da secreção da Inibina B pelas células de Sertoli
- ▶ Imagem: não necessária
 - ▶ US
 - ▶ Laparotomia: se US inconclusivo



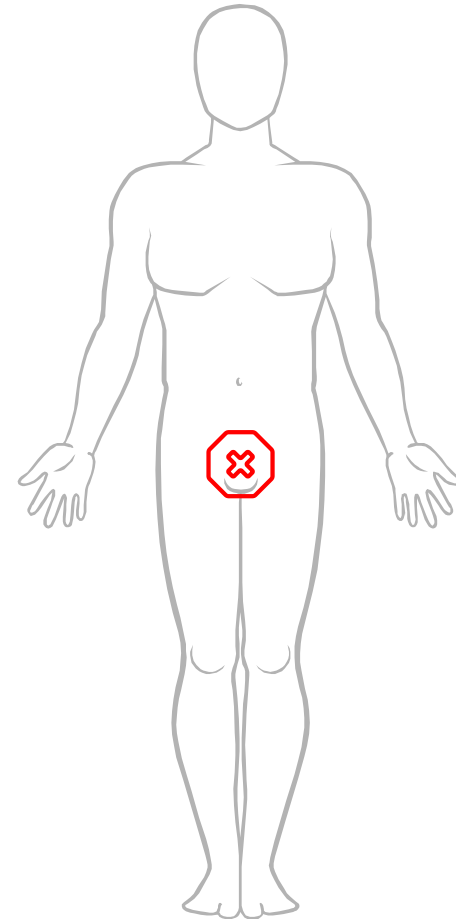
COMPLICAÇÕES E FERTILIDADE

- ▶ Aumento do risco de hérnia inguinal e de torção de testículo
- ▶ Principais complicações:
 - ▶ Câncer de testículo
 - ▶ Infertilidade
- ▶ Taxa de fertilidade – não tratados:
 - ▶ 75% criptorquidismo bilateral
 - ▶ 90% unilateral



TRATAMENTO

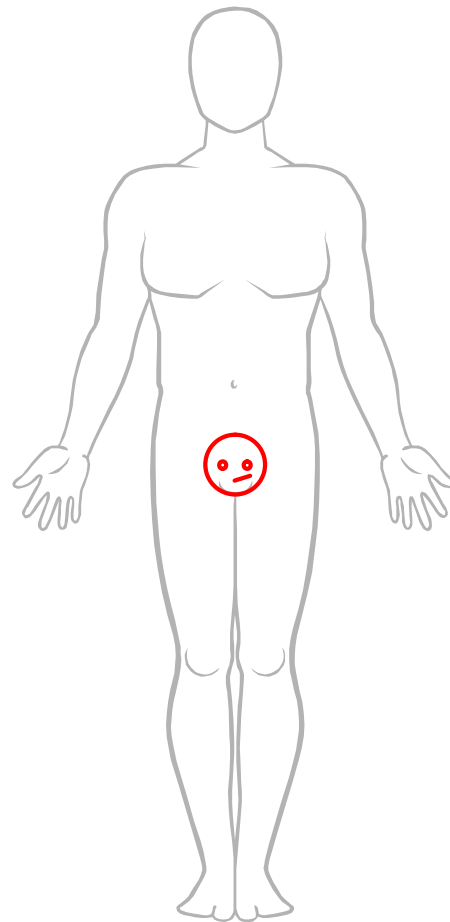
- ▶ Orquipexia: recomendada entre 6-12 meses de idade
 - ▶ Pós-puberal: alta prevalência (>85%) de azoospermia ou oligospermia
 - ◆ Se precoce: ↓ risco de CA
- ▶ Pode ocorrer descida durante tratamento com:
 - ▶ hCG (área de superfície de 3000U/m² IM, em dias alternados, por 6 doses) ou
 - ▶ GnRH intranasal ou
 - ▶ Combinação entre os dois
 - ▶ Não indicado para criptorquidia
 - ◆ Atrasar cirurgia



4. INFERTILIDADE

CAUSAS

Hipogonadismo hipogonadotrófico
Lesões obstrutivas
Neoplasia testicular
Linfoma de Hodgkin
Azoospermia
Varicoceles
Uso ilícito de androgênios
Orquite (ex: pós caxumba)
Doenças venéreas (gonorréia)
Vasectomia
Trauma



DIAGNÓSTICO

GRADE B
Moderado

Espermograma
(3 ou +)
▶ ≥48 horas

LH, FSH e testosterona
▶ Suspeita de hipogonadismo

Urina pós-ejaculatória
▶ Suspeita de ejaculação retrógrada

Exames de imagem
▶ Suspeita de lesões obstrutivas

GRADE B
Moderado

▶ Em homens com níveis normais de LH e testosterona + azoospermia

Testes de mutações genéticas

Cariótipo
▶ Suspeita de Klinefelter

Biópsia testicular
▶ Em casos de [] baixas de frutose no plasma seminal

▶ Para excluir obstrução ou insuficiência das células germinativas

GRADE B
Moderado

▶ Ex: se oligospermia grave ou azoospermia não obstrutiva

GRADE B
Moderado

ESPERMOGRAMA

SÊMEN NORMAL	
VOLUME	> 2 ml
DENSIDADE	> 20.000.000/ml
CONTAGEM ESPERMÁTICA	> 40.000.000/ejaculado
MORFOLOGIA	Mais de 30% das células devem ser normais
MOBILIDADE	Mais de 50% deve ter mobilidade para frente

- ▶ Oligospermia: [] < 5.000.000/ml

ESPERMOGRAMA

Material: Líquido Seminal

Método: Macroscopia e coloração Eosina/ Nigrosina e Panótica.

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Cor	: Branco opalescente
Cheiro	: "Sui generis"
Liquefação	: Completa
Viscosidade	: Normal
Volume	: 1,8 mL
pH	: 8
Coagulação	: Presente

MOTILIDADE

Progressivos (Rápidos e Lentos)	: 0	%
Motilidade não progressiva	: 0	%
Imóveis	: 0	%

FENÔMENO DE AGLUTINAÇÃO : Ausente

VITALIDADE : 0 % Vivos

CONTAGEM DE ESPERMATOZÓIDES 0 x milhões/mL

MORFOLOGIA

Espermatozóides Típicos	: 0	%
Espermatozóides Atípicos	: 0	%
Células Germinativas (Espemátides e Espermátocitos)	: 0	%

branco opalescente
"sui generis"
Completa (até 20 minutos)
Normal
2 a 5 mL
7.2 a 8.0
Presente

ELEMENTOS INFLAMATÓRIOS

Neutrófilos	: 2,0 por campo	Até 02 por campo
Macrófagos	: 0 por campo	Até 01 por campo

ELEMENTOS DE FUNDO

Hemácias	: 1,0 por campo
Material protéico	: Moderada quantidade

Acima de 50%

MORFOLOGIA ESPERMÁTICA

Morfologia atípica representada por:

Ausente (<10%)

Acima de 58%

Acima de 20 milhões/mL

CONCLUSÃO

Azoospermia.

Data da Coleta: 07/02/2019 13:04 Data da Liberação: 07/02/2019 15:21

Esse exame foi assinado digitalmente sob o nº: 46591d2ed57aad492f5abe207b5d61

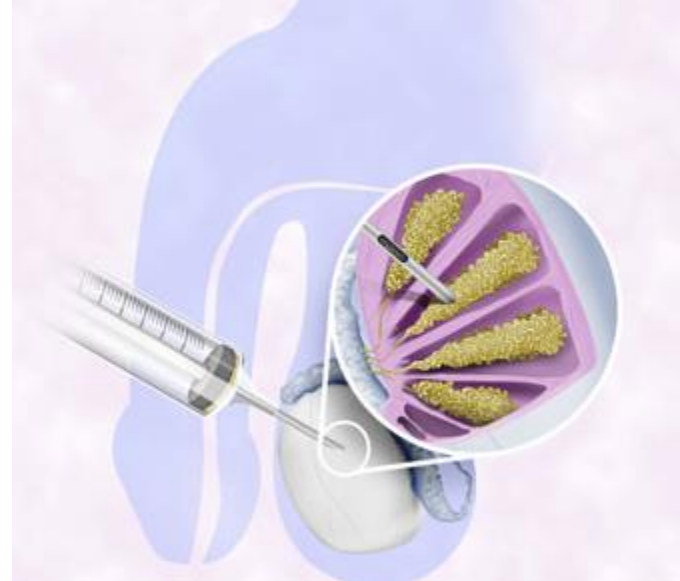
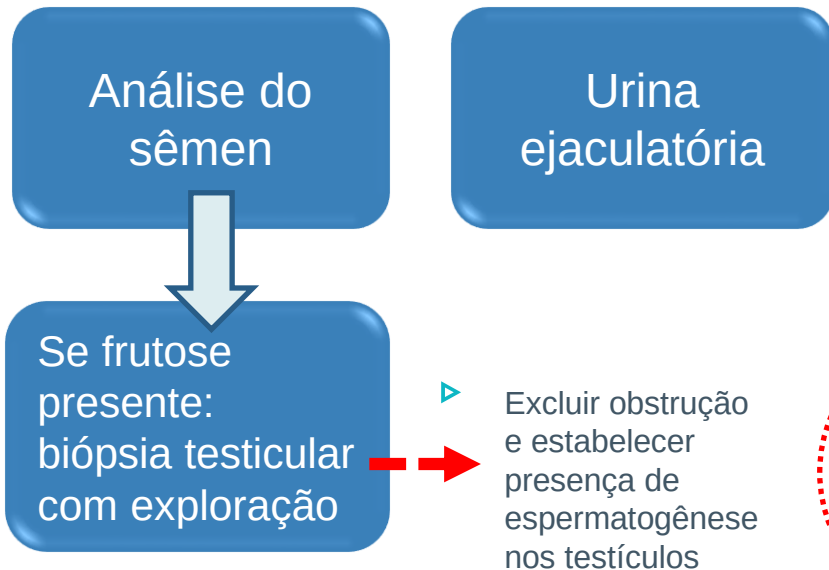
30% ou mais de formas normais

Até 40%

Até 10%

BIÓPSIA TESTICULAR

- ▶ Útil em homens com azoospermia e [] normais de LH e testosterona
- ▶ Antes, realizar:



- ▶ Resgatar espermatozoides ou espermátides para injeção intracitoplasmática de espermatozoides, em homens com azoospermia



TRATAMENTO COM TESTOSTERONA

EVALUATION AND MANAGEMENT OF TESTOSTERONE DEFICIENCY: TREATMENT ALGORITHM

PATIENT MEETS CRITERIA FOR TESTOSTERONE DEFICIENCY AND IS A CANDIDATE FOR TESTOSTERONE THERAPY

CVD RISK ASSESSMENT: PATIENTS AT HIGH RISK FOR CV EVENTS SHOULD BE REFERRED FOR FURTHER EVALUATION

GRADE B
Forte

Informar também:
- Ausência de correlação entre tratamento com testosterona e TVP/EP

GRADE C
Moderado

DISCUSS THERAPEUTIC MODALITIES INCLUDING LIFESTYLE CHANGES

GRADE B
Moderado

EXOGENOUS TESTOSTERONE

Gels/creams	IM
Patch	SQ Pellets
Buccal	Nasal spray



Transferência tópica
• Crianças, mulheres

GRADE A
Forte

ALTERNATIVE STRATEGIES

SERM
hCG
AI

Para pacientes com desejo reprodutivo
GRADE C Condicional

MEASURE ON-TREATMENT TESTOSTERONE LEVELS*

*Testosterone levels should be driven to the normal physiological range of 450-600 ng/dL (approximately equivalent to the middle tertile of the normal range). **GRADE C** Condicional

Therapeutic levels without symptom and sign improvement

Consider testosterone cessation 3 to 6 months after commencement of therapy

Therapeutic levels with symptom and sign improvement

Lab testing every 6-12 months

Non-therapeutic levels

Dose adjustment or change modalities; if using alternative strategies consider changing to exogenous testosterone

Informar também inconclusão:
- Melhora da função cognitiva
- Melhora DM
- Energia, fadiga
- Perfil lipídico
- Qualidade de vida

GRADE B
Moderado

Informar também:
- Ausência de correlação entre tratamento com testosterona e CA próstata

GRADE B Forte

Metanálise: T
→ CA
OR=1,79 (CI: 1.07-2.95)
• Quando análise individual: não significativa

AI = Aromatase Inhibitor
CVD = Cardiovascular Disease
hCG = Human Chorionic Gonadotropin
IM = Intramuscular Testosterone Injection
SERM = Selective Estrogen Receptor Modulator
SQ = Subcutaneous

OUTRAS DROGAS DISPONÍVEIS PARA TRATAMENTO

Clomifeno

- Modulador seletivo do receptor estrogênico
- Previne limitação do estrogênio sobre ação do GnRH
- Preservar fertilidade
- Dosar após 4 ou mais semanas

hCG

- ~LH
 - Receptores LH/hCG
- HH pós puberal
- Se HH pré-puberal: combinar com FSH
- Dosar após 4 ou mais semanas

hFSH

- FSH altamente purificado ou FSH recombinante
- Ruim para criptorquidia

GnRH

- Necessária função hipofisária e gonadal normal
- Principalmente para HH idiopático

TRATAMENTO

- ▶ Se Ht > 54% durante tratamento com testosterona → ↓ dose ou descontinuar temporariamente (GRADE A. Forte)
 - ▶ Pp: injetável
- ▶ Níveis ↓ de testosterona → ↑ risco cardiovascular (GRADE B. Forte)
 - ▶ IAM, AVE, aterosclerose, mortalidade
- ▶ Discutir sobre o efeito da testosterona sobre fertilidade nos pacientes com desejo de reprodução, antes de iniciar tratamento (GRADE A. Forte)
 - ▶ Tempo variável de recuperação do espermatozoide e variado grau de recuperação da espermatogênese após cessação
- ▶ Não prescrever testosterona para pacientes que já estão tentando engravidar (GRADE A. Forte)
- ▶ Aguardar 3-6 meses, após evento cardiovascular mais recente, antes de iniciar testosterona em pacientes com histórico (Opinião experts)
- ▶ Não receitar 17- α -alquelados (17AA) orais (GRADE B. Moderado)
 - ▶ Hepatotoxicidade, colestase, icterícia

TABELA 18-2 FARMACOLOGIA CLÍNICA DE ALGUMAS FORMULAÇÕES DE TESTOSTERONA

Formulação	Regime	Perfil Farmacocinético	DHT e Estradiol	Vantagens	Desvantagens
Enantato ou cipionato de testosterona	100 mg IM semanalmente ou 200 mg a cada 2 semanas	Após injeção IM isolada, os níveis de testosterona aumentam para a variação suprafisiológica e, então, declinam gradualmente para a variação hipogonadal ao final do intervalo de dose	Níveis de estradiol e DHT aumentam, proporcionalmente aumento dos níveis de testosterona As proporções T:DHT e T:E2 não se alteram	Corrige sintomas de deficiência de androgênio Relativamente barata, quando autoadministrada Flexibilidade na dosagem	Requer injeção IM Níveis altos e baixos de testosterona no soro
Sistema transdérmico não genital	Um ou dois adesivos para liberação de 5 a 10 mg de testosterona durante 24 horas, aplicados diariamente em áreas não sujeitas à pressão	Restaura os níveis séricos de testosterona, DHT e E2 dentro da variação fisiológica masculina	Os níveis T:DHT e T:E2 encontram-se na variação masculina fisiológica	Fácil de aplicar, corrige sintomas de deficiência de androgênio e imita o ritmo diurno normal da secreção de testosterona Menor aumento na hemoglobina do que ésteres injetáveis	Níveis séricos de testosterona em alguns homens com deficiência de androgênio podem estar na variação normal baixa; estes homens podem necessitar de aplicação de dois adesivos, diariamente Irritação cutânea no local da aplicação pode ser um problema para alguns pacientes
Gel de testosterona	Devem ser aplicados diariamente 5 a 10 g do gel contendo 50 a 100 mg de testosterona	Restaura os níveis séricos de testosterona e estradiol para a variação fisiológica masculina	Níveis séricos de DHT são mais altos e as proporções T:DHT são mais baixas em homens hipogonadais tratados com gel de testosterona do que em homens eugonadais sadios	Corrige sintomas de deficiência de androgênios, fornece flexibilidade de dosagem, fácil aplicação, boa tolerância cutânea	Risco de transferência para o parceiro feminino ou para crianças através do contato direto pele a pele Níveis de DHT moderadamente elevados

17- α -metil-testosterona	Este composto 17- α -aquilado não deve ser usado devido ao potencial para toxicidade hepática	Ativo por via oral			Respostas clínicas variáveis; potencial para toxicidade hepática Não deve ser usado para tratar deficiência de androgênio
Bucal comprimidos bioadesivos de testosterona	30 mg de liberação controlada, comprimidos bioadesivos usados 2 vezes ao dia	Absorvidos pela mucosa bucal	Normaliza níveis séricos de testosterona e DHT em homens hipogonadais	Corrige sintomas de deficiência de androgênio em homens hipogonadais saudáveis	Eventos adversos relacionados com a gengiva em 16% dos homens tratados
Undecanoato de testosterona oral*	40 a 80 mg por via oral, 2 a 3 vezes ao dia junto com as refeições	Quando administrado em ácido oleico, o undecanoato de testosterona é absorvido através dos linfáticos, contornando o sistema portal Variabilidade considerável no mesmo paciente em dias diferentes e entre pacientes	Alta proporção de DHT:T	Conveniência da administração oral	Não aprovado nos Estados Unidos Respostas clínicas variáveis, níveis séricos de testosterona variáveis, alta proporção de DHT:T
Undecanoato de testosterona em óleo injetável*	1.000 mg injetados por via IM, seguidos de 1.000 mg em 6 semanas, depois 1.000 mg a cada 12 semanas	Quando administrado em uma dose de 1.000 mg IM, os níveis de testosterona são mantidos na variação normal na maioria dos homens tratados	Os níveis de DHT e estradiol aumentam em proporção ao aumento dos níveis de testosterona; as proporções T:DHT e T:E2 não se alteram	Corrige sintomas de deficiência de androgênio Requer administração frequente	Requer injeção IM de um grande volume (4 mL)
Implantes de testosterona	Quatro a seis implantes de 200 mg no SC	A testosterona atinge um pico após 1 mês e, então, permanece dentro da variação normal de 4 a 6 meses	As proporções de T:DHT e T:E2 não se alteram	Corrige sintomas de deficiência de androgênio	Requer incisão cirúrgica para inserção; extrusão espontânea

POSOLOGIA

Clomifeno

- 1º: 50 mg/dia
- VO
- 5 dias
- 2º: 100mg/dia
- VO
- 5 dias
- 30 dias após 1º ciclo
- Dose máxima: 100 mg/dia, por 5 dias, por 6 ciclos

hCG

- 1000-3000 UI
- SC ou IM
- 3x/semana

hFSH

- 75 UI 3x/semana (combinado com hCG)
- SC
- Se após 3 meses de tratamento combinado ainda houver baixa densidade espermática: 150 UI 3x/semana

GnRH

- Iniciar com 25 ng/kg/pulso via SC a cada 2 horas via bomba de infusão
- Dose pode chegar a 200 para ser obtido resultado

5. CONDUTA DO CASO CLÍNICO

Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men

Darren J. Katz, Omar Nabulsi, Raanan Tal and John P. Mulhall

Male Sexual and Reproductive Medicine Programme, Urology Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

Accepted for publication 17 August 2011

What's known on the subject? and What does the study add?

Hypogonadism is a prevalent problem, increasing in frequency as men age. It is most commonly treated by testosterone supplementation therapy but in younger patients this can lead to testicular atrophy with subsequent exogenous testosterone dependency and may impair spermatogenesis. Clomiphene citrate (CC) may be used as an alternative treatment in these patients with hypogonadism when maintenance of fertility is desired.

This study shows that CC is a safe and efficacious drug to use as an alternative to exogenous testosterone. Not only have we validated previous findings of other papers but have proven our findings over a much longer period (mean duration of treatment 19 months). This prospective study is the largest to date assessing both the objective hormone response to CC therapy as well as the subjective response based on a validated questionnaire.

1^a: Clomifeno

**2^a: hCG após 4
semanas**

CONCLUSÃO

- ▶ Em homens jovens, diante de um quadro clínico de hipogonadismo confirmado por exames laboratoriais, a avaliação da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-gônada é fundamental para definição da estratégia terapêutica, que deve visar não somente a melhora dos sintomas, como também a preservação da fertilidade, quando a mesma é desejada.

REFERÊNCIAS

- ▶ BANDEIRA, F. et al. Endocrinologia e Diabetes. 3 ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2015.
- ▶ CORRADI, P. F. et al. Physiology of the Hypothalamic Pituitary Gonadal Axis in the Male. Uro Clin N Am (43) 2016 151-162
- ▶ DARREN, J. K. et al. Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men. BJU International. 2011
- ▶ GARDNER, D. G; SHOBACK, D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10 ed. Lange, 2018
- ▶ KRONENBERG, H. M. et al. Williams Tratado de Endocrinologia. 11 ed. Elsevier
- ▶ MULHAL, J. P. et al. Evaluation and Managment of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. The Journal of Urology. Vol. 200, 423-432, Agosto 2018

