

Terapia com testosterona e função renal em homens com hipogonadismo

Dr. João Egidio Romão Junior

INTRODUÇÃO

A testosterona tem um papel importante na fisiologia cardiovascular e na saúde metabólica. O declínio gradual dos níveis de testosterona relacionado ao avançar da idade em homens é uma situação clínica bem estabelecida¹, resultando em um estado de hipogonadismo tardio funcional. Esses níveis reduzidos de testosterona são associados, de acordo com um grande número de estudos, com o aparecimento de componentes da síndrome metabólica (dislipidemias, disglícemia, hipertensão arterial e aumento da gordura abdominal), o desenvolvimento da aterosclerose e um conseqüente aumento do risco cardiovascular^{2,3}.

Estudos populacionais sugerem que baixos níveis séricos de testosterona endógena são um fator de risco para eventos cardiovasculares, e que os níveis fisiológicos de testosterona estão associados a um efeito protetor no sistema vascular⁴, embora esses estudos não possam estabelecer causalidade ou excluir causalidade reversa, e algumas dessas associações podem resultar de confusão residual.

Vários estudos observacionais demonstraram que a terapia com testosterona em pacientes com hipogonadismo reduziu a mortalidade e produziu melhorias nos fatores de risco de doenças cardiovasculares, como reduções da massa gorda, da obesidade e da pressão arterial, além de melhora no controle glicêmico⁴⁻⁷.

A doença renal crônica é um importante problema médico e de saúde pública⁸. A cada dia, em todo o mundo, observa-se uma crescente incidência de doença renal crônica motivada principalmente pelo envelhecimento da população e pelas prevalências crescentes de obe-

Médico nefrologista
Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Recebido: 01 de abril de 2021

Aceito: 30 de abril de 2021

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Romão Junior JE. Terapia com testosterona e função renal em homens com hipogonadismo. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S23-S27.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5557>

sidade, diabetes melito e de hipertensão arterial, certamente as maiores causas globais da doença renal crônica⁸⁻¹⁰. Atualmente é bem aceito que alterações funcionais renais são um fator de risco importante para doenças cardiovasculares, quer o aparecimento de excreção aumentada de albumina em urina, quer a redução na taxa de filtração glomerular^{9,10}. Evidências sugerem que a doença renal crônica é equivalente ao diabetes como um importante fator de risco coronariano¹¹.

No tocante à doença renal crônica, pouco se conhece a respeito da terapêutica prolongada com testosterona sobre a função renal e a progressão da doença renal crônica em homens com hipogonadismo. Diversos trabalhos mostraram que níveis reduzidos de testosterona tinham associação independente com uma função renal diminuída em homens com idades > 60 anos, mesmo após correção para fatores confundidores, como pressão arterial, obesidade, dislipidemia ou diabetes¹¹⁻¹³.

O objetivo deste artigo de revisão é abordar os recentes estudos sobre a reposição de testosterona e seus benefícios sobre a função renal em homens com hipogonadismo.

HIPOGONADISMO E PREVENÇÃO DE RISCOS

Os efeitos benéficos da reposição prolongada de testosterona em homens com hipogonadismo tardio são bem conhecidos, com estudos mostrando que tal medida é bem tolerada, tem boa adesão, causa alto nível de satisfação dos pacientes, provoca a redução dos níveis dos componentes da síndrome metabólica e diminui a mortalidade relacionada à doença cardiovascular¹⁴⁻¹⁶.

A terapia com testosterona em longo prazo em homens com hipogonadismo parece ser uma abordagem eficaz para alcançar melhorias sus-

tentadas nos parâmetros antropométricos, na função cardiometabólica e no risco de eventos de doença cardiovascular¹⁴⁻¹⁵.

Diversos estudos relataram reduções de incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade em homens com hipogonadismo que recebem terapia prolongada com testosterona^{5,14-18}.

Somem-se a isso os benefícios clínicos consideráveis da terapia com testosterona nesses homens, como melhoras no desejo sexual e na função erétil^{15,18}, aumentos de energia, bom humor e vitalidade^{18,19}, crescimento da massa corporal magra¹⁷⁻¹⁹, decréscimo da massa de gordura corporal¹⁹ e diminuição da gordura abdominal²⁰. Deve-se ressaltar que alguns estudos retrospectivos e ensaios randomizados sugerem que a terapia de substituição de testosterona poderia aumentar o risco de doenças cardiovasculares⁴. No entanto nenhum ensaio de terapia de substituição de testosterona publicado até o momento foi projetado ou adequadamente alimentado para avaliar eventos cardiovasculares; portanto, a segurança cardiovascular dessa terapia permanece incerta⁴.

HIPOGONADISMO, DOENÇA RENAL E TESTOSTERONA

Os mecanismos pelos quais a deficiência de testosterona poderia reduzir cronicamente a função renal precisam ser mais bem conhecidos²¹.

O estado de hipogonadismo poderia levar a uma função renal reduzida, independentemente das alterações metabólicas relacionadas à síndrome metabólica, por alterações hemodinâmicas, visto ser a testosterona indutora de vasodilatação em vasos renais, mediada por óxido nítrico; assim, o hipogonadismo poderia desencadear disfunção endotelial por isquemia renal²².

A inflamação poderia também ser um mediador da lesão renal induzida por deficiência de testosterona, havendo dados que relacionaram a reposição de testosterona com a redução de níveis de citocinas inflamatórias ou marcadores de inflamação^{23,24}.

Da mesma forma, os efeitos de reposição de testosterona em marcadores de função renal em homens com hipogonadismo foram pouco estudados^{24,25}.

Um estudo recente de registro observacional e prospectivo mostrou os efeitos benéficos da terapia com testosterona em marcadores de função renal, como ureia e creatinina sérica, taxa de filtração glomerular e ácido úrico, em homens hipogonadais²⁵. Foram acompanhados 505 homens (idade média 61,4±9,7 anos) com deficiência de testosterona (níveis séricos ≤ 350 ng/dl ou ≤ 12,1 nmol/l) e analisados ao longo de oito anos²⁵.

O grupo compreendeu 321 pacientes que receberam 1.000 mg de undecilato de testosterona a cada 12 semanas por via parenteral; os demais 184 pacientes não receberam a terapia e constituíram o grupo controle²⁵.

No grupo tratado observou-se uma elevação imediata dos níveis séricos de testosterona, que se mantiveram sustentados (15,98 nmol/l) ao longo do período de estudo, enquanto no grupo controle a média da concentração de testosterona foi de 9,24 nmol/l. No grupo controle observou-se, ao longo dos oito anos, uma redução leve, mas estatisticamente significativa, na taxa de filtração glomerular (de 90,8±20,2 para 87,0±26,0 ml/min/1,73 m²; *p* < 0,001), enquanto no grupo tratado houve aumento considerável na taxa de filtração glomerular (de 86,6±12,8 para 98,5±8,6 ml/min/1,73 m²; *p* < 0,001), sendo as médias anuais da taxa de filtração glomerular substancialmente maiores no grupo tratado, a

cada ano, quando comparadas com as do grupo controle²⁵ (Figura 1).

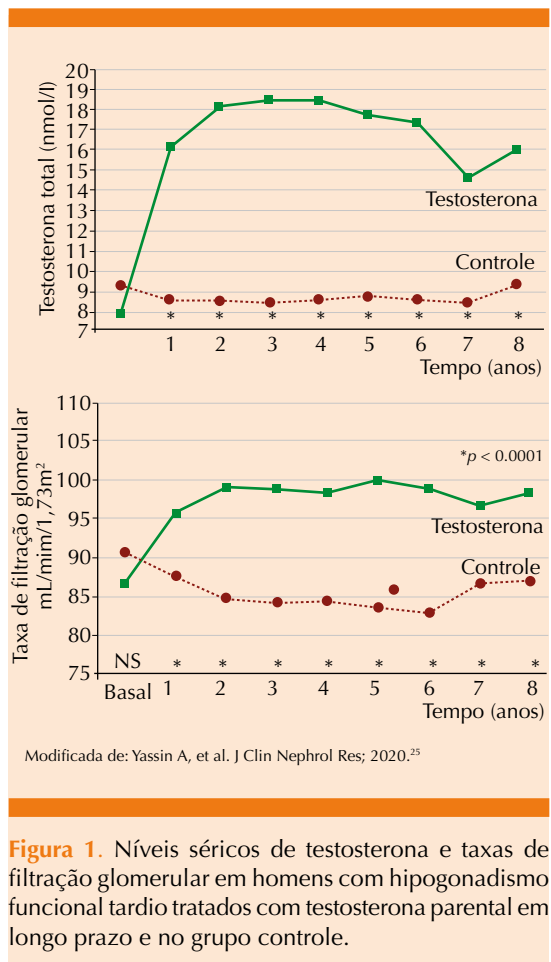


Figura 1. Níveis séricos de testosterona e taxas de filtração glomerular em homens com hipogonadismo funcional tardio tratados com testosterona parenteral em longo prazo e no grupo controle.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A terapia de reposição de testosterona em longo prazo em homens com hipogonadismo tardio parece ser uma abordagem eficaz para alcançar melhorias sustentadas nos parâmetros antropométricos, na função cardiometabólica e no risco de eventos de doença cardiovascular.

Instigantes são os resultados descritos de que a terapia de reposição prolongada de testosterona

em homens hipogonadais melhora a função renal, em comparação com a leve piora observada em pacientes sem intervenção²⁵.

Como a presença e a gravidade da doença renal crônica estão relacionadas como causas independentes e importantes de eventos cardiovasculares^{10,13}, essa melhora observada na taxa de filtração glomerular poderia contribuir para a redução da mortalidade associada à doença cardiovascular nessa população de homens com hipogonadismo funcional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Handelsman DJ, Yeap B, Flicker L, Martin S, Wittert GA, Ly LP. Age-specific population centiles for androgen status in men. *Eur J Endocrinol*. 2015 Dec;173(6):809-17.
- Akishita M, Fukai S, Hashimoto M, Kameyama Y, Nomura K, Nakamura T, et al. Association of low testosterone with metabolic syndrome and its components in middle-aged Japanese men. *Hypertens Res*. 2010 Jun;33(6):587-91.
- Torkler S, Wallaschofski H, Baumeister SE, Völzke H, Dörr M, Felix S, et al. Inverse association between total testosterone concentrations, incident hypertension and blood pressure. *Aging Male*. 2011 Sep;14(3):176-82.
- Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(9):555-74.
- Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Hankey GJ, Handelsman DJ, Golledge J, et al. In older men, higher plasma testosterone or dihydrotestosterone is an independent predictor for reduced incidence of stroke but not myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):4565-73.
- Soisson V, Brailly-Tabard S, Helmer C, Rouaud O, Ancelin ML, Zerhouni C, Guiochon-Mantel A, Scarabin PY. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas*. 2013 Jul;75(3):282-8.
- Haring R, Völzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schöfl C, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J*. 2010 Jun;31(12):1494-501.
- Romão Junior JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação *J Bras Nefrol*. 2004;26(3 Supl.1):1-3.
- Yang H, Fogo AB. Cell Senescence in the aging kidney. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(9):1436-9.
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844):807-14.
- Kurita N, Horie S, Yamazaki S, Otani K, Sekiguchi M, Onishi Y, et al. Low Testosterone Levels and Reduced Kidney Function in Japanese Adult Men: The Locomotive Syndrome and Health Outcome in Aizu Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Apr 1;17(4):371.e1-6.
- Eriksen BO, Ingebrechtsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2006;69(2):375-82.
- Silbiger S, Neugarten J. Gender and human chronic renal disease. *Gend Med*. 2008;5(Suppl A):53-510.
- Traish AM, Haider A, Haider KS, Doros G, Saad F. Long-Term Testosterone Therapy Improves Cardiometabolic Function and Reduces Risk of Cardiovascular Disease in Men with Hypogonadism: A Real-Life Observational Registry Study Setting Comparing Treated and Untreated (Control) Groups. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017 Sep;22(5):414-433.
- Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori AM, Sforza A, Mannucci E, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(10):1327-51.
- Anderson JL, May HT, Lappé DL, Bair T, Le V, Carlquist JF, et al. Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men with Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. *Am J Cardiol*. 2016 Mar 1;117(5):794-9.
- Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, et al; Testosterone trials investigators. effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med*. 2016;374(7):611-24.
- Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med*. 2013 Jun;10(6):1612-27.
- Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):639-50.
- Khurana KK, Navaneethan SD, Arrigain S, Schold JD, Nally JV Jr, Shoskes DA. Serum testosterone levels and mortality in men with CKD stages 3-4. *Am J Kidney Dis*. 2014 Sep;64(3):367-74.
- Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, Kuzniewicz R, Gola M, Grzeszczak W, et al. Inverse associations between androgens and renal function: the Young Men Cardiovascular Association (YMCA) study. *Am J Hypertens*. 2009 Jan;22(1):100-5.
- Molinari C, Battaglia A, Grossini E, Mary DA, Vassanelli C, Vacca G. The effect of testosterone on regional blood flow in prepubertal anaesthetized pigs. *J Physiol*. 2002 Aug 15;543(Pt 1):365-72.

23. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3313-8.
24. Soljancic A, Ruiz AL, Chandrashekar K, Maranon R, Liu R, Reckelhoff JF, et al. Protective role of testosterone in ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013 Jun 1;304(11):R951-8.
25. Yassin A, Almeahmadi Y, Alwani M, Mahdi M, Jaber A, Talib R, et al. Long-term testosterone therapy improves renal function in men with hypogonadism: A Real-life Prospective Controlled Registry. *J Clin Nephrol Res.* 2020;7(1):1095-102.