

Análise da Eficácia e Segurança da Terapia de Reposição de Testosterona (TRT) em Pacientes Submetidos a Prostatectomia Radical

Leonardo de Souza Alves*, Bernardo Pace Silva de Assis, Mateus Ribas, Francisco Batista Oliveira.

Procriar – Instituto de Urologia e Andrologia Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: The suppression of Testosterone hormone is one of the therapies used for the treatment of metastatic or recurrent prostate cancer (PCa). Prostate cancer cells decrease their multiplication and growth in the absence of this hormone. Selected patients who were treated for the PCa, by surgery, presenting symptoms and signs of hypogonadism associated with low total testosterone, have been submitted to TRT-Testosterone replacement therapy, with good clinical and laboratory results, and most importantly, no biochemical recurrence of prostate cancer.

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of using TRT in patients after radical prostatectomy procedure for the treatment of PCa.

Materials and Methods: Between 2009 to 2016 were followed prospectively 21 patients aged 47 to 68 years, who underwent open surgery. The criteria for inclusion in the study were: value of preoperative total PSA less than 10.0 ng/dl, and post-operative equal or close to 0.01 ng/dl. Gleason score equal to or less than (3 + 3) = 6, staging: T1N0M0 or T2N0M0, and Total Testosterone less than 350ng/dl, associated with clinical picture of hypogonadism. Patients should have a minimum of 1 year after surgery.

Results: The levels of Total Testosterone (TT) amounted in 16 patients (76.19%). But only in 8 (38.09%) of these 21 patients, was observed improvement of symptoms related to hypogonadism. In this group, 13 (61.09%) patients withdrew from the study for not noting improvement of symptoms after 9 months, on average, the use of TRT. Was not observed increase total PSA in any patient of the study.

Conclusion: TRT Testosterone replacement therapy is feasible in patients who have had prostate cancer. Patients candidates for TRT should be carefully selected and monitored. Is indicated for patients with symptoms and signs of hypogonadism, associated with low total testosterone level. Everyone should be informed about the treatment and its risks. Future works, long-lasting, should tell us more about this security, including patients submitted to other modalities of treatment for prostate cancer.

INFORMAÇÕES

Correspondência*:

Rua Padre Rolim 769 - Conj. 901
Santa Efigênia, 30130 090
Belo Horizonte, MG, Brasil
Tel: (31)3225-0907
E-mail: procriar@gmail.com

Palavras-Chave:

Testosterona, Reposição Hormonal, Disfunção Erétil, Terapia de Reposição de Testosterona, Câncer de Próstata, Neoplasia.

INTRODUÇÃO

A supressão do hormônio Testosterona (T) é uma das terapêuticas utilizadas para tratamento de Câncer de Próstata (CaP) recidivado ou metastático. Sabe-se que as células cancerosas da próstata diminuem sua multiplicação e crescimento na ausência desse hormônio. Pacientes selecionados e que foram submetidos a tratamento para o CaP, por cirurgia ou

radioterapia, e que apresentem sintomas e sinais de hipogonadismo (HG) associados a baixo do hormônio Testosterona, têm sido submetidos a (TRT) – Terapia de Reposição de Testosterona, com bons resultados clínicos e laboratoriais e o mais importante, sem recidiva bioquímica do Câncer de Próstata.

OBJETIVO DO ESTUDO

Avaliar a eficácia e a segurança do uso da TRT nos pacientes que foram submetidos a prostatectomia radical para tratamento de CaP.

MATERIAL E MÉTODOS

Durante o período de 2009 a 2016 foram acompanhados prospectivamente 21 pacientes que foram submetidos a cirurgia de prostatectomia radical para tratamento de câncer de próstata, com um período mínimo de 1 ano. Nesse grupo selecionado de 21 pacientes, com idade entre 47 a 68 anos, foram critérios para inclusão: o diagnóstico de CaP, nível de PSA total no pré-operatório, com valor máximo de 10,00 ng/dl. A graduação tumoral, pelo escore de Gleason de (3+3) 6. Em relação a análise da peça cirúrgica, as margens deveriam estar livres de tumor, sem acometimento das vesículas seminais,

QUADRO 1 – Critérios para inclusão pacientes na TRT pós prostatectomia radical.

PSA total pré-cirúrgico máx. de 10,0 ng/dl.
Escore de Gleason menor ou igual (3+3)=6
Estadiamento T1N0M0 ou T2N0M0.
PSA Total pós cirúrgico de 0,01 ng/dl.
Sinais e sintomas de hipogonadismo masculino.
Testosterona Total menor ou igual a 350 ng/dl.
Período mínimo pós operatório de 1 ano.

ausência de linfonodos, ou seja, doença restrita à próstata, T1N0M0 ou T2N0M0. O PSA total no pós operatório deveria ser 0,01ng/dl, ou próximo a esse valor, pelo menos 1 ano após a cirurgia.

Todos os pacientes desse estudo apresentaram sintomas e sinais de HG associados a valores de testosterona total abaixo de 350 ng/dl, para serem inclusos nesse estudo. Todos foram esclarecidos sobre os benefícios e riscos da terapia de reposição hormonal com testosterona (TRT) e assinaram o termo de consentimento informado.

Os pacientes receberam administração de testosterona intramuscular injetável nas formulações de 200 mg de Cipionato de Testosterona ou de 30 mg Propionato de Testosterona. As medicações foram administradas no intervalo a cada 21 dias por um período mínimo de 60 dias. Todos

os pacientes deveriam retornar para controle a cada 2 meses com novos exames de TT, PSA total, Estradiol, hematócrito e contagem de plaquetas, para receberem novas prescrições. Ficou estabelecido que qualquer aumento do PSA total seria justificativa para suspender o uso da TRT.

RESULTADOS

Nesse grupo selecionado de 21 pacientes pós operados de câncer de próstata, não foi observado elevação dos níveis de PSA total, no período avaliado. Os níveis da TT se elevaram em 16 pacientes (76,19%). Mas somente em 8 (38,09%) desses 21 pacientes, foi observado melhora dos sintomas relacionados ao HG. Nesse grupo, 13 (61,09%) pacientes abandonaram o estudo por não observar melhora dos sintomas, após 9 meses, em média, do uso da testosterona. O aumento do nível de Estradiol foi verificado em 3 (14,28%) pacientes. Não foi detectado aumento do hematócrito ou aumento do número de

QUADRO 2 - Resultados da TRT em pacientes submetidos a prostatectomia radical (n=21)

	N	%
Elevação do PSA total	00	0,00%
Elevação da Testosterona Total	16	76,19%
Melhora da libido	08	38,09%
Abandono da TRT	13	61,09%
Aumento do Estradiol	03	14,28%
Alteração do hematócrito	00	0,00%
Alteração das plaquetas	00	0,00%

plaquetas, em nenhum dos pacientes, desse estudo. Todos os pacientes dessa análise permanecem com PSA total igual ou menor que 0,1 ng/dl, por até 6 meses da última avaliação.

DISCUSSÃO

Segundo trabalhos realizados cerca de 15% da população masculina terá o diagnóstico de CaP.⁽⁵⁾ A incidência aumenta a partir dos 50 anos, sendo mais prevalente em homens da raça negra, com histórico familiar para CaP. Atualmente se defende que o rastreamento seja realizado nos homens que não tem antecedentes familiares, a partir dos 45 anos, com o exame de toque retal e dosagem sanguínea do nível de PSA total.

Por outro lado, após os 40 anos ocorre uma queda natural na produção testicular de T, sem motivo aparente e que

acometerá cerca de 25% da população masculina.^(1,3,4,5,8) Como essa queda é progressiva e lenta, cerca de 1% ao ano, muitos pacientes não reconhecem as alterações decorrentes dessa diminuição na produção de T. Esse processo tem seu pico máximo na década dos 50, onde coincidentemente também aumenta frequência do diagnóstico de CaP.^(1,3,5)

Os sintomas e sinais relacionados ao envelhecimento masculino, em decorrência da diminuição da T são principalmente: queda da libido e diminuição desempenho sexual. No entanto é frequente o relato da diminuição das ereções matinais, diminuição do volume do sêmen, ganho de peso e acúmulo de gordura abdominal. A sensação de desânimo, apatia, estado depressivo e irritadiço também são queixas comuns nos homens com HG. A TRT tem como objetivo restabelecer os níveis fisiológicos de T e melhorar a atividade sexual e a qualidade de vida.

A grande preocupação em repor T, está na hipótese do hormônio poder desencadear ou reativar o CaP. Esse receio em grande parte advém dos trabalhos de Huggins et al, na década de 40, que descobriu que a supressão da T, através da orquiectomia ou uso de estrogênios, inibiria a progressão do CaP, em cães, sendo inclusive agraciado com o Prêmio Nobel de Medicina, por esse trabalho revolucionário.⁽²⁾

Desde então protocolos para o tratamento do CaP foram desenvolvidos e até hoje se fundamentam nessa primícia de suprimir a T, principalmente em pacientes com doença metastática.^(1,2)

Com o crescente uso de TRT nos homens com sintomas e sinais de HG, vários trabalhos começaram a surgir na literatura médica demonstrando em grupos selecionados, de pacientes pós operados, e com PSA indetectável, a segurança com o uso da TRT em pacientes que tiveram CaP.^(1,3,4,5,6,7,8,9)

Como nesse grupo avaliado, os pacientes foram selecionados pela graduação tumoral, Gleason (3+3) 6, estadiamento: T1N0M0 ou T2N0M0, ou seja, doença restrita à próstata, nível de PSA total indetectável pós cirurgia e tempo mínimo de 1 ano após o procedimento cirúrgico.

Não foram incluídos nessa avaliação pacientes submetidos a cirurgia com menos de 1 ano. Também não foram incluídos na TRT pacientes com PSA total detectável no pós operatório ou com doença metastática. Pacientes submetidos ao tratamento radioterápico, braquiterapia, bloqueio hormonal ou quimioterapia, também não foram submetidos a TRT. Acreditamos que nessas situações específicas o risco de reativação tumoral não poderia ser descartado, sendo essa

observação particular dos autores. Em relação a esse tópico, a literatura ainda é controversa.^(9,10,11,12,13,14,15) Outra situação controversa está relacionada aos pacientes com CaP e que estão em vigilância ativa. Esses pacientes, mesmo sem TRT, têm cerca de 20 a 30%, de progressão da doença independente da TRT.^(10,11,14)

Na nossa análise, os pacientes que participaram do grupo, estavam cientes da terapêutica a ser utilizada e dos riscos. Embora apresentassem sintomas gerais relacionados ao HG o objetivo maior, dos pacientes, era em restabelecer a função erétil pré-operatória, o que em alguns desses pacientes já era deficitária antes mesmo do procedimento cirúrgico.

O uso das formulações injetáveis de curta duração: Cipionato e Propionato, foi proposital, pois caso detectássemos aumento do nível de PSA total, a proposta era interromper imediatamente a medicação, e como a meia-vida dessas formulações é de aproximadamente 10 a 15 dias, a supressão das aplicações levaria o nível da TT e do PSA total, a valores iniciais. O que não foi necessário em nenhum dos participantes do estudo.

O objetivo além de observar a segurança nos pacientes, era de melhorar a libido e o desempenho sexual. Os 8 (38,09%) pacientes do trabalho que observaram essa melhora, optaram por manter a TRT. (Quadro2) No entanto, os 13 pacientes que não observaram a melhora na função erétil decidiram por suspender a TRT (61,09%).

Os pacientes em geral não se mostram suficientemente satisfeitos em manter o uso da TRT apenas pela melhora da libido, do humor, disposição física ou mental, que são considerados como “ganhos secundários”.

Nesse grupo analisado, em conformidade, com vários trabalhos publicados na literatura, com séries maiores de pacientes, não foi demonstrada recidiva bioquímica.^(1,3,5,6,7,8,9,10,11)

Importante analisar o fato observado de apesar dos pacientes receberem T, e não ocorrer o esperado aumento dos níveis sanguíneos. Pode se explicar essa constatação de duas formas. O intervalo entre as aplicações de T, a cada 21 dias, pode ter sido suficientemente longo para alguns pacientes. Outra explicação está no processo de aromatização, onde a T exógena é convertida em Estradiol, pela enzima aromatase, o que foi identificado em 3 (14,28%) pacientes. (Quadro 2)

A preocupação em relação ao aumento do hematócrito não foi confirmada nesse grupo estudado. Não observamos alteração no hematócrito. A T é hormônio anabolizante e

pode aumentar a produção de células vermelhas com o uso a médio e longo prazo, mas não foi observado nessa população analisada.

Importante salientar que no grupo estudado, todos os pacientes eram sintomáticos. Acreditamos não justificar o uso da TRT em pacientes apenas por alteração no nível da TT.

CONCLUSÃO

A TRT, Terapia de Reposição com Testosterona é factível em pacientes que tiveram Câncer de Próstata. Os pacientes candidatos a TRT devem ser criteriosamente selecionados e acompanhados. Está indicada para pacientes com sintomas e sinais do envelhecimento masculino, associado a baixo nível de Testosterona Total. Os pacientes devem ser informados sobre o objetivo da TRT e dos seus riscos. Futuros trabalhos, de longa duração, devem nos informar mais sobre essa segurança, incluindo pacientes submetidos a outras modalidades de tratamento do Câncer de Próstata.

AGRADECIMENTOS

A Comissão Científica do XVIII Congresso Mineiro de Urologia, que concedeu a esse trabalho o “Prêmio Prof. Aparício Silva de Assis”.

A John P Mulhall que recebeu o autor em Fellowship Program no MSKCC, NY.

REFERÊNCIAS

1. Bassil N, Saad A, Morley JE. “The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review.” *Ther Clin Risk Manag* 5.3; 2009: 427-48.
2. Nelson WG. “Commentary on Huggins and Hodges: “Studies on Prostatic Cancer”.” *Cancer Research* 76.2; 2016: 186-87.
3. Wang C et al. “ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males.” *The Aging Male* (2009).
4. Rhoden EL, Morgentaler A. “Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring.” *New Engl J of Med* 350.5; 2004: 482-92.
5. Brawer MK 2004. Testosterone replacement therapy for a man with prostate cancer. *Reviews in urology*, 6(Suppl 6), S35.
6. Rhoden EL, Averbek MA, “Câncer de próstata e testosterona: riscos e controvérsias.” *Arq Bras Endocrinol Metab* 53.8;2009: 956-62.
7. Kaplan A L, Lenis AT, Shah A, Rajfer J., Hu JC. Testosterone Replacement Therapy in Men with Prostate Cancer: A Time Varying Analysis. *J of Sex Med*, 2015:12(2), 374-80.
8. Davidson E, Morgentaler A. Testosterone Therapy and Prostate Cancer. *Urologic Clinics of North America*; 2016: 43(2), 209-16.
9. Kaplan AL, Hu JC, Morgentaler A., Mulhall JP, Schulman CC, Montorsi F. Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer. *European urology*, 2016: 69(5), 894-03.
10. Kacker R, Hult M, San Francisco IF, Connors WP, Rojas PA, Dewolf WC, Morgentaler A. Can testosterone therapy be offered to men on active surveillance for prostate cancer? 2016: Preliminary results. *Asian J androl*, 18(1) 16.
11. Morgentaler A, Connors WP. Testosterone therapy in men with prostate cancer: literature review, clinical experience, and recommendations. *Asian J androl*, 2015: 17(2), 206.
12. Pastuszak AW, Pearlman A M, Lai WS, Godoy G, Sathyamoorthy K, Liu JS, Khera M. 2013; Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol*, 190(2): 639-44.
13. Pastuszak AW, Pearlman AM, Godoy G, Miles B J, Lipshultz L I, Khera M. 2013; Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation. *Intern J impot res*, 25(1), 24-28.
14. Millar AC, Elterman DS, Goldenberg L, Van Asseldonk B, Curtis A, Jarvi K. 2016; A survey of Canadian urologists’ opinions and prescribing patterns of testosterone replacement therapy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer. *Canadian Urological Association Journal*, 10(5-6), 181-4.
15. Balbontin FG, Moreno S A, Bley E, Chacon R, Silva A, & Morgentaler A. 2014; Longacting testosterone injections for treatment of testosterone deficiency after brachytherapy for prostate cancer. *BJU intern*, 114(1), 125-30.