

## Deficiência Androgênica e Depressão

Novos tratamentos para depressão resistente vêm sendo testados e aplicados, entre os quais: hormônios da tireoide (IOSIFESCU *et al.*, 2005), antipsicóticos (NEMEROFF, 2005), lítio (BSCHOR *et al.*, 2003) e eletroconvulsoterapia (ECT) (GREENBERG; KELLNER, 2005).

A notória diferença de prevalência da depressão entre os gêneros masculino e feminino fez com que se cogitasse que a testosterona pudesse ser útil para o tratamento da depressão (MAGGI; PEREZ, 1985; McEWEN; ALVES, 1999).

O efeito positivo da testosterona sobre o sistema nervoso central, e sobre o humor especialmente, vem sendo discutido por especialistas, mas as opiniões são conflitantes. Mais que isso, há quem afirme que os estudos não respaldam uma relação consistente entre níveis de testosterona e variação do humor. E que pode haver subpopulações mais vulneráveis, nas quais o hipogonadismo induza à depressão e a depressão crônica conduza ao hipogonadismo.

Para a maioria dos autores, à luz dos conhecimentos atuais, a testosterona não pode ser considerada um antidepressivo (AD) eficiente de uso amplo. Entretanto, homens hipogonádicos, resistentes aos ADs ou infectados pelo HIV, além daqueles com

depressão de início precoce, podem se beneficiar dessa alternativa (AMIAZ; SEIDMAN, 2008).

### **Depressão em Idosos**

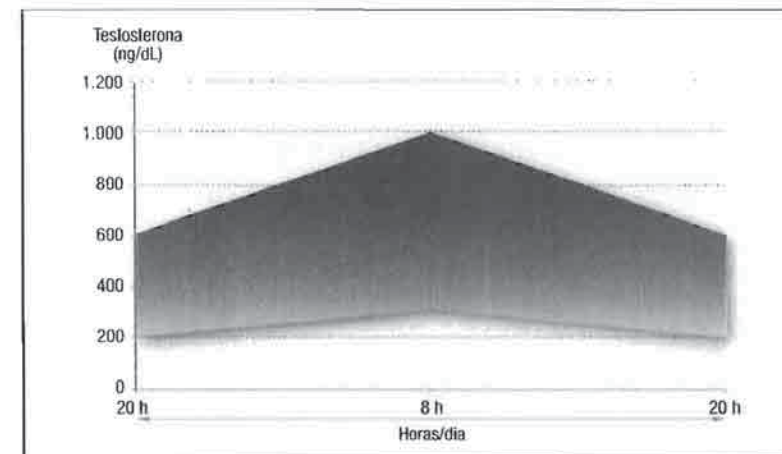
Depressão em idosos é um importante problema de saúde pública, pouco reconhecido e tratado nessa população (LEBOWITZ *et al.*, 1997), refletindo-se nas taxas de suicídio. Homens acima dos 75 anos têm os maiores índices de suicídio (PEARSON; CONWELL, 1995). Em contraste, as maiores taxas em mulheres ocorrem entre os 45 e 54 anos. Constata-se que o déficit de hormônios sexuais pode levar a síndromes depressivas e outros problemas psiquiátricos, incluindo ansiedade, irritabilidade, insônia, alteração de memória e função cognitiva reduzida (STERNBACH, 1998).

Além disso, o declínio gradual nos níveis de testosterona biodisponível, relacionado à idade, contribui para o alto índice de síndromes depressivas e suicídio em homens idosos (CARNAHAN; PERRY, 2004).

### **Metabolismo da Testosterona**

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) controla a produção de testosterona no homem. O hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), secretado no hipotálamo, estimula a hipófise a liberar o hormônio luteinizante (LH), que, por sua vez, estimula as células

testiculares de Leydig a produzirem testosterona. A testosterona é metabolizada em di-hidrotestosterona pela 5-alfa-redutase e a aromatase converte a di-hidrotestosterona em estradiol. A secreção de GnRH é inibida por níveis altos de testosterona. Aproximadamente 80% da testosterona é ligada à globulina carreadora de hormônio sexual (*Sex Hormone-Binding Globulin* – SHBG). A testosterona também se liga a outras proteínas séricas, incluindo a albumina. Finalmente, existem cerca de 2% de testosterona livre (não ligada). A testosterona que não está ligada à SHBG, incluindo a ligada à albumina, é referida como testosterona biodisponível, considerada a porção biologicamente ativa do hormônio. A produção da testosterona segue um ritmo circadiano em homens jovens, com níveis de pico ocorrendo aproximadamente às 8 horas, conforme esquema na figura 12 (WHEELER, 1995; LUND; BEVER-STILLE; PERRY, 1999; WEINBAUER *et al.*, 2000).



**Figura 12** – Secreção de testosterona ao longo do dia (adaptada de WEINBAUER *et al.*, 2000).



## **Testosterona e Envelhecimento Masculino**

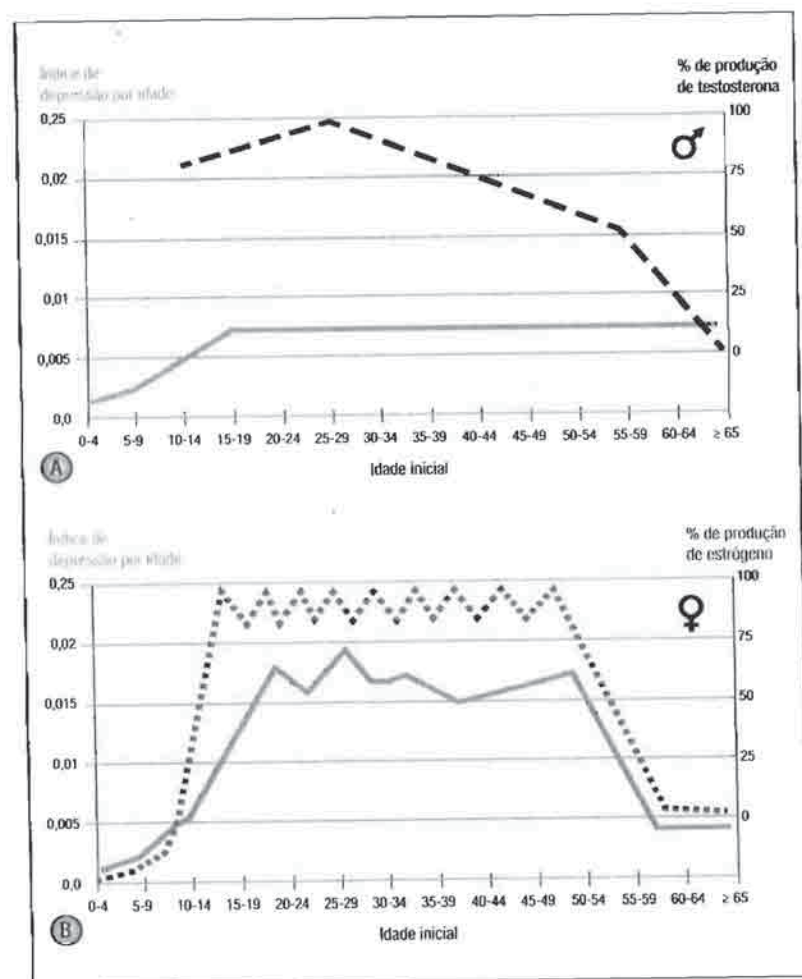
O processo de envelhecimento resulta em diminuição dos níveis de testosterona total. A testosterona livre declina aproximadamente 1% ao ano entre 40 e 70 anos. Concomitantemente, os níveis totais de testosterona sérica declinam cerca de 0,4% ao ano (GRAY *et al.*, 1991). Níveis de SHBG aumentam 1,2% ao ano durante esse mesmo período e o resultante aumento da ligação da testosterona à SHBG fornece uma explicação para o declínio nos níveis totais de testosterona (LUND; BEVER-STILLE; PERRY, 1999; GRAY *et al.*, 1991). Esse declínio resulta em mudança na composição corpórea, manifestada por aumento da gordura visceral e redução da massa muscular (COHEN, 2001). O envelhecimento está associado à redução da função das células de Leydig e da sensibilidade do eixo HHG. Assim, homens idosos têm mais dificuldade em compensar a redução dos níveis de testosterona (VERMEULEN; KAUFMAN, 2002). O ritmo circadiano da produção de testosterona também se altera conforme o homem envelhece.

O limite inferior normal para os níveis plasmáticos totais de testosterona é 300 ng/dL. Entretanto, os ensaios de testosterona diferem entre os diversos laboratórios (VERMEULEN; KAUFMAN, 2002). A prevalência de taxas de testosterona total menores que 300 ng/dL está estimada em 7% dos homens com idades entre 40 e 60 anos, 20% dos homens com idades

entre 60 e 80 anos e 35% dos homens acima dos 80 anos de idade (VERMEULEN; KAUFMAN, 1995). Os níveis totais de testosterona declinam lentamente com o envelhecimento masculino, em contraste à abrupta supressão estrogênica que ocorre na menopausa. Consequentemente, os efeitos físicos e emocionais dos níveis declinantes de testosterona podem não ser tão óbvios como os efeitos da menopausa. Os termos “síndrome de testosterona baixa”, “deficiência androgênica parcial no homem em envelhecimento” (*partial androgen deficiency in the ageing male* – PADAM) e “distúrbio androgênico do envelhecimento masculino” (DAEM) são usados para denominar essa condição. Os autores têm preferido chamar esse quadro de DAEM, que é apenas descritivo do processo de envelhecimento. A validade do DAEM como síndrome clínica depende de níveis de testosterona baixos, patologia clínica da síndrome presente e eficácia da terapia de reposição de testosterona em aliviar essa patologia (CARNAHAN; PERRY, 2004).

## **Testosterona, Estrógeno e Depressão no Ciclo de Vida Masculino e Feminino**

No homem, a incidência de depressão cresce na puberdade e permanece constante ao longo da vida, a despeito do lento declínio dos níveis de testosterona, a partir dos 30 anos de idade, que se acentua na quarta década de vida (Figura 13A).



**Figura 13** – (A) Incidência de depressão ao longo da vida do homem e produção de testosterona. (B) Incidência de depressão ao longo da vida da mulher e produção de estrógeno (adaptada de STAHL, 2008).

Na mulher, a incidência de depressão espelha suas mudanças nos níveis de estrógeno que ocorrem no ciclo de vida.

A mulher tem a mesma frequência de depressão que o homem, antes da puberdade e após a menopausa. Entretanto, durante o período reprodutivo, quando o estrógeno é cíclico e elevado, a incidência de depressão na mulher é duas a três vezes maior que no homem (Figura 13B) (STAHL, 2008).

### Deficiência Androgênica e Depressão no Homem

Estudos que investigam a relação entre testosterona e depressão em homens apresentam resultados conflitantes. É provável que essa relação seja complexa, incluindo fatores genéticos, ambientais e de personalidade (CARNAHAN; PERRY, 2004).

### Estudos longitudinais em transtorno depressivo maior

Não foi identificado nenhum padrão claro de mudanças na testosterona ao longo do curso da depressão em estudos longitudinais (CARNAHAN; PERRY, 2004).

Apenas um estudo com desenho longitudinal avaliou especificamente o risco de depressão associada ao hipogonadismo (SHORES *et al.*, 2004). Um grupo de 1.456 homens idosos (idade



média de 65 anos) foi acompanhado por dois anos. Aqueles com hipogonadismo não tratado estiveram duas ou três vezes mais propensos a desenvolver depressão, quando comparados com homens eugonádicos e homens que recebiam terapia de reposição de testosterona (SEIDMAN *et al.*, 2001; SHORES *et al.*, 2004).

### *Estudos transversais em transtorno depressivo maior e distímia*

Níveis médios de testosterona são menores em homens distímicos, se comparados com homens com transtorno depressivo maior ou sem depressão (SEIDMAN *et al.*, 2002). Alterações dos níveis de testosterona no transtorno depressivo maior não são consistentes ou sempre detectáveis. Assim, qualquer associação entre deficiência androgênica e os subtipos de depressão necessita de maior investigação. Entretanto, parece certo que homens mais idosos com transtorno distímico apresentam sintomas de DAEM (CARNAHAN; PERRY, 2004).

### *Estudos transversais (de base populacional) de testosterona e sintomas depressivos*

Baixa concentração de testosterona biodisponível em homens entre 55,1 e 75,5 anos foi associada à menor frequência de sintomas depressivos (PERRY *et al.*, 2001).

Resultado inverso foi encontrado por outro estudo com homens entre 50 e 89 anos, que associou aumento de sintomas depressivos ao declínio de concentração de testosterona biodisponível (BARRETT-CONNOR *et al.*, 1999).

### ***Deficiência Androgênica e Depressão na Mulher***

Sabe-se que a incidência de depressão em mulheres é mais pronunciada após o climatério (STEINER; DUNN; BORN, 2003). A menopausa fisiológica, entretanto, não necessariamente leva à privação androgênica, pois a síntese de andrógenos nos ovários persiste, a despeito do declínio na produção de estrógeno (ARLT, 2006).

O conceito de deficiência androgênica em mulheres foi estabelecido pelo consenso de Princeton. Níveis de andrógeno abaixo ou dentro do quartil mais inferior da faixa normal com concorrente disfunção sexual parecem ser uma delimitação pouco precisa para essa condição (BACHMANN *et al.*, 2002).

Recentemente, a Sociedade Americana de Endocrinologia, Subcomitê de Diretrizes Clínicas, recomendou que não se fizesse diagnóstico de deficiência androgênica em mulheres, pela falta de uma boa definição e de dados normativos sobre níveis de testosterona total e livre para essa população (WIERNAN *et al.*, 2006).

Enquanto muitos estudos sobre o efeito da testosterona em mulheres hipogonádicas são publicados, focalizando comportamento sexual e libido, poucos tratam da repercussão desse déficit sobre o humor. Entre as conclusões desses estudos, citam-se:

- mulheres com menopausa cirúrgica que recebem estradiol e testosterona se sentem mais eufímicas, tranquilas e dispostas do que aquelas que recebem só estradiol (SHERWIN, 1988);
- foi observado efeito positivo da testosterona sobre o bem-estar de mulheres em terapia de reposição androgênica (FLOTTER *et al.*, 2002; SHIFREN, 2002);
- uma metanálise demonstrou a eficácia antidepressiva da testosterona em mulheres menopausadas. Análises específicas sobre o tratamento hormonal sugerem que andrógeno isolado ou em combinação com estrógeno leva ao controle do humor depressivo (ZWEIFEL; O'BRIEN, 1997);
- reposição de testosterona tem-se mostrado eficaz no tratamento de pacientes com humor prejudicado, após menopausa cirúrgica (ARLT, 2006);
- em pacientes com anorexia nervosa, relação inversa foi observada entre níveis de testosterona e severidade da depressão e da ansiedade (MILLER *et al.*, 2007).

Entretanto, outro estudo recente não encontrou correlação entre humor depressivo e declínio da testosterona induzido por contraceptivo oral (GRAHAM *et al.*, 2007).

Testosterona total e deidroepiandrosterona (DHEA) apresentaram-se fortemente associadas, mas apenas baixos índices de DHEA foram independentemente relacionados com sintomas depressivos relevantes em mulheres negras americanas entre 49 e 65 anos (HAREN *et al.*, 2007).

### ***Tratamento Antidepressivo com Testosterona em Homens***

A reposição hormonal em homens maduros com baixos níveis de testosterona leva à maior perfusão nas regiões do cérebro envolvidas com emoção e vigilância (AZAD *et al.*, 2003). Falta de libido é um sintoma comum à depressão e diversos estudos comprovam que a testosterona aumenta a libido de homens e mulheres idosos (DAVIS *et al.*, 2006; GOLDSTAT *et al.*, 2003; MORLEY, 2003).

No tratamento da depressão, em homens de meia-idade e idosos, deve-se estar atento para sinais e sintomas que não pertencem ao quadro depressivo, tais como: aumento da gordura visceral, ginecomastia, osteoporose ou diminuição dos pelos pubianos e da barba. Esses sintomas, além de prejuízo à ereção matinal, baixo desejo sexual, irritabilidade, perda da massa muscular, sudorese, alterações do sono, entre outros, sugerem hipogonadismo do adulto, o qual será confirmado pela dosagem de testosterona e tratado pela administração do referido hormônio.



Vale lembrar que, nos casos de hipogonadismo do adulto, sus-  
peitado pela sintomatologia e confirmado pela dosagem de tes-  
tosterona, a terapia de reposição deve observar certos parâmetros.  
Nesse sentido, contraindicações absolutas e relativas estão esque-  
matizadas na tabela 12.

**Tabela 12** – Contraindicações à terapia de reposição da testosterona em  
homens (adaptada de MOORADIAN; KORENMAN, 2006)

---

**1. Absolutas**

- Câncer de próstata não tratado
- Câncer de mama em homens
- Hiperplasia prostática não tratada

**2. Relativas**

- Apneia do sono
  - Doença pulmonar obstrutiva crônica
  - Insuficiência cardíaca congestiva
  - Doenças renais (síndrome nefrótica)
  - Hepatopatias
  - Hiperprolactinemia
  - Epilepsia
  - Enxaqueca
  - Policitemia
- 

Independentemente da via de administração, não há evidên-  
cias claras de que os potenciais benefícios da testosterona superem  
os riscos em casos de depressão sem hipogonadismo. Efeitos ad-  
versos da testosterona incluem: eritrocitose, hipertensão arterial,

retenção hídrica e doenças da próstata (TAN; SALAZAR, 2004).  
Portanto, não é recomendável seu uso rotineiro como antide-  
pressivo (AD).

Possivelmente, seus efeitos positivos se restringem aos sinto-  
mas de distímia nos quadros de deficiência androgênica mais do  
que em episódios de depressão maior.

Mais estudos sobre testosterona e depressão são necessários  
para melhor entendimento dessa correlação e de critérios para  
indicação terapêutica.