

TRATAMENTO COM INIBIDOR DE 5-ALFA-REDUTASE E SUAS INTERFERÊNCIAS NA VIDA SOCIAL E SEXUAL MASCULINA***TREATMENT WITH 5-ALPHA-REDUCTASE INHIBITOR AND ITS INTERFERENCES IN MALE SOCIAL AND SEXUAL LIFE******TRATAMIENTO CON INHIBIDOR DE 5-ALFA-REDUTASE Y SUS INTERFERENCIAS EN LA VIDA SOCIAL Y SEXUAL MASCULINA***Caroline de Camargo Vianna^{1*}Caroline Storack Pacífico^{1*}César de Magalhães Rocha Leonello^{1*}Eric Augusto Solis^{1*}Bruna Turi Lynch^{2,3}Felipe Iankelevich Baracat^{3,4}

Resumo: O inibidor de 5-alfa-redutase é um fármaco utilizado no tratamento da hiperplasia prostática benigna, no câncer de próstata e na síndrome do trato urinário inferior. Entretanto, apesar dos benefícios, a literatura aponta diversas alterações nos aspectos sociais, comportamentais e sexuais masculinos, como: disfunção erétil, diminuição da libido, depressão e suicídio. O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão de literatura sobre o impacto da terapia com IN-5R na função sexual e seus efeitos adversos na saúde masculina. Foram selecionados artigos nas bases de dados PubMed, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde, sendo selecionados 20 artigos referentes à saúde masculina sexual e social, na terapia com IN-5R. Embora esse tratamento seja muito utilizado, observou-se a frequência de eventos adversos que interferem significativamente nos aspectos sociais e sexuais do homem, tais como: pele seca, ginecomastia, disfunção erétil, diminuição da libido, diminuição da qualidade, volume e viabilidade do sêmen e também efeitos psíquicos como depressão, automutilação e suicídio. As alterações recorrentes encontradas foram variações da libido, disfunção erétil e psicológica, sendo elas: depressão, automutilação e uma probabilidade suicida, as quais necessitam que os profissionais clínicos tenham a atenção redobrada com seus pacientes para a terapêutica e posologia adequadas.

¹ Graduandos em Medicina. Faculdades de Dracena - UNIFADRA. Dracena, São Paulo, Brasil. E-mail: carolcvianna@yahoo.com.br. E-mail: caroline.pacifico123@hotmail.com.

² Graduação em Educação Física. Mestrado em Fisioterapia. Doutorado em Ciências da Motricidade. Lander University. Greenwood, SC, EUA. E-mail: blynch@lander.edu.

³ Docente do Departamento de Medicina, Faculdades de Dracena – UNIFADRA, Dracena, São Paulo, Brasil

⁴ Graduação em Medicina. Especialista em Endoscopia Digestiva. Mestrado pela Faculdade de Medicina da USP. E-mail: fibaracat@hotmail.com.

* Todos contribuíram igualmente para o artigo.

Descritores: Inibidor do 5-alfa-redutase. Disfunção sexual. Próstata. Efeitos adversos.

Abstract: *The 5-alpha reductase inhibitor is a drug used to treat benign prostatic hyperplasia, prostate cancer and lower urinary tract syndrome. However, despite the benefits, the literature points to several changes in male social, behavioral and sexual aspects, such as erectile dysfunction, decreased libido, depression and suicide. The aim of this paper is to present a literature review on the impact of IN-5R therapy on sexual function and its adverse effects on male health. Articles were taken from the PubMed, Scielo and Virtual Health Library databases, and 20 articles were selected referring to male sexual and social health in therapy with IN-5R. Although this treatment is widely used, it was observed the frequency of adverse events that significantly affect the social and sexual aspects of men such as dry skin, gynecomastia, erectile dysfunction, decreased libido, decreased semen quality, volume and viability, as well as psychic effects such as depression, self-mutilation and suicide, which need clinical professionals to pay extra attention to their patients for appropriate therapy and dosage.*

Descriptors: 5 alpha reductase inhibitor. Sexual dysfunction. Prostate. Adverse effects.

Resumen: *El inhibidor de la 5-alfa reductasa es un medicamento utilizado para tratar la hiperplasia prostática benigna, el cáncer de próstata y el síndrome del tracto urinario inferior. Sin embargo, a pesar de estos beneficios, la literatura señala varios cambios en los aspectos sociales, conductuales y sexuales masculinos, como la disfunción eréctil, disminución de la libido, depresión y suicidio. El objetivo de este trabajo es presentar una revisión de la literatura sobre el impacto de la terapia IN-5R en la función sexual y sus efectos adversos en la salud masculina. Los artículos fueron seleccionados de las bases de datos de PubMed, Scielo y Virtual Health Library, y seleccionados. 20 artículos que se refieren a la salud sexual y social masculina en la terapia con IN-5R. Aunque este tratamiento es muy utilizado, se observó la frecuencia de eventos adversos que afectan significativamente los aspectos sociales y sexuales de los hombres, tales como: piel seca, ginecomastia, disfunción. disfunción eréctil, disminución de la libido, disminución de localización del semen, volumen y viabilidad, así como efectos psíquicos como depresión, automutilación y suicidio, que necesitan profesionales clínicos para prestar atención adicional a su pacientes para terapia y dosis apropiadas.*

Descriptores: Inhibidor del 5 alfa reductasa. Disfunción sexual. Prostata. Efectos adversos.

INTRODUÇÃO

O inibidor de 5-alfa-redutase (IN-5R) é uma classe medicamentosa muito utilizada no tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB) e no câncer de próstata, que são caracterizados histologicamente pela proliferação celular na zona

de transição da próstata e, fisiologicamente, por aumento do tônus do músculo liso na próstata e região do colo da bexiga, levando à obstrução funcional urinária (AMORY et al., 2007).

Em 2012, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), foi estimada uma incidência de 1,1 milhão de novos casos na população masculina para o câncer de próstata, representando, assim, 15% dos cânceres na população masculina. No Brasil, é estimada para o biênio 2018-2019 a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer para cada ano. O câncer de próstata, em 2017, no Brasil, foi o segundo mais frequente em homens (68.000 casos - 31,7%), sendo o primeiro o câncer de pele não melanoma (BRASIL, 2017).

Entretanto, apesar dos efeitos desejáveis do tratamento do tumor, a literatura demonstra que o uso do IN-5R afeta diversos aspectos da vida sexual e social masculina, entre os principais sintomas se destacam fadiga crônica, ginecomastia, atrofia muscular, diminuição da libido, impotência, disfunção erétil intermitente e alterações psíquicas, como: dificuldade de concentração, ansiedade e sensibilidade emocional (GANZER; JACOBS; IQBAL, 2015). Esses sintomas podem ser frustrantes para os homens, e parcialmente revertidos com a terapia à base de testosterona (RIZK et al., 2017).

Fisiologicamente a testosterona é convertida em di-hidrotestosterona pela enzima 5-alfa-redutase e pelas vias aromáticas, que podem transformar testosterona em estradiol. Essas vias modulam e promovem a manutenção das funções sexuais, musculares, ósseas e do tecido adiposo, por meio desta conversão hormonal androgênica. Na embriogênese, a DHT desempenha um papel específico e essencial no desenvolvimento do trato reprodutivo masculino. Já nos adultos, age como andrógeno primário na próstata e no folículo piloso. Foi observado que altos níveis de DHT promovem alopecia e o desenvolvimento de HPB (TRAISH et al., 2017).

Sabendo que o câncer de próstata é o mais comum na população masculina, Sutton e colaboradores (2016) estudaram uma população de 41.250 pacientes caucasianos (n = 24.518; 59,4%) e afro-americanos (n = 16.732; 40,6%). A incidência de câncer de próstata no período de 4 anos foi de 3,08% no total, e as

taxas específicas de evolução foram de 3,02 e 3,17% para homens caucasianos e afro-americanos, respectivamente.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão de literatura sobre o impacto da terapia com IN-5R na função sexual e seus efeitos adversos na saúde masculina.

METODOLOGIA

Para essa revisão, foram selecionados artigos nas bases de dados PubMed, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde, usando os descritores: inibidor da 5-alfa-redutase, disfunção sexual, próstata e efeitos adversos. Os artigos foram publicados entre outubro de 1999 e agosto de 2017, sendo selecionados 20 artigos referentes à saúde masculina sexual e social que abordavam os efeitos adversos mais prevalentes no uso de IN-5R, dentre os quais descartaram-se 5 artigos por terem sido escritos há mais de 20 anos.

RESULTADOS

Foram avaliados artigos sobre a ação do IN-5R e seus efeitos adversos como a disfunção sexual, espermatogênese, alterações da libido e alterações comportamentais, como depressão e suicídio.

Disfunção erétil e a terapia com IN-5R

A ação do IN-5R como terapia tem como efeitos negativos na qualidade de vida: a diminuição da autoestima e capacidade de relacionamentos íntimos, devido à propensão à disfunção erétil (EDERMIR; HARBIN; HELLSTROM, 2008). Os pacientes que fizeram uso da terapia com finasterida (medicamento que causa a inibição da enzima 5-alfa-redutase) para alopecia e/ou hipertrofia prostática benigna apresentaram como efeitos secundários a ginecomastia ou aumento do tecido mamário. Tal fato se deve à ação dos inibidores da 5-alfa-redutase, que alteram o

metabolismo da testosterona e a conversão de androgênio em estradiol, levando à ginecomastia. Também foram relatados presença de letargia, sentimento de indiferença, falta de motivação e pele seca (GANZER; JACOBS; IQBAL, 2015).

Como efeitos colaterais sexuais foram relatados uma diminuição global do desejo sexual, função erétil diminuída de modo intermitente, perda de ereções matinais espontâneas, mudanças físicas e sensorias no pênis e escroto, como encolhimento escrotal, diminuição do volume e viabilidade do sêmen. Houve também relatos de lentidão de seus processos de raciocínio, nevoeiro mental e dificuldade de atenção. A finasterida reduz os níveis no plasma e líquido cefalorraquiano (LCR) dos neuroesteróides presentes nos processos de memória, o que pode contribuir para subseqüentes distúrbios cognitivos e do sono nessa população. Concomitante ao tratamento, manifestou-se transtorno de humor, ansiedade excessiva e uma probabilidade suicida (GANZER; JACOBS; IQBAL, 2015).

Em alguns pacientes, os efeitos adversos sexuais podem permanecer mesmo após 4 anos de início da terapia com IN-5R. Há a necessidade de conscientização clínica para diminuição de tais efeitos nestes pacientes por meio da utilização de medidas válidas ou escalas para avaliar os impactos da terapia com IN-5R, para não haver confusão sobre a contribuição dessa terapia e seus efeitos adversos (TRAISH et al., 2015).

Em tratamento para a síndrome do trato urinário inferior decorrente da HPB, deve-se avaliar o que cada terapia oferece como efeitos colaterais e eventos benéficos e aconselhar estes pacientes. A disfunção ejaculatória pode ser observada na maioria dos efeitos das terapias com IN-5R, com exceção do PDE-5I (inibidores da enzima fosfodiesterase tipo5) e do procedimento Urolift®. Sendo assim, IN-5R podem afetar negativamente a libido, enquanto outras terapias não parecem ter esse efeito (BELL; LABORDE, 2012).

A ação dos IN-5R na espermatogênese

Em jovens, a terapia de 1mg de finasterida para terapia capilar não afeta a espermatogênese. O PSA (antígeno prostático específico, dosado

laboratorialmente para detecção de possíveis anormalidades prostáticas) nesses jovens eram pouco elevados e reversíveis, sendo seus benefícios e riscos semelhantes aos estudos de grande porte (OVERSTREET et al., 1999).

A administração crônica de IN-5R como a finasterida e dutasterida tem efeitos modestos sobre parâmetros seminais: tamanho, volume e contagem de espermatozoides, sendo necessária a avaliação da indicação desta terapia em casos de infertilidade (AMORY et al., 2007). A qualidade do sêmen avaliado por espermograma pode ser menor em homens tratados com IN-5R, na contagem total de espermatozoides, mas não para níveis que diminuam a fertilidade em homens com sêmen normal (DROBNIS; NANGIA, 2017).

Em um estudo de homens normozoospermicos com uso diário de dutasterida (0,5 mg), finasterida (5 mg), ou placebo durante 1 ano, a maioria dos homens nos grupos IN-5R teve decréscimos de cerca de 30% na contagem total de espermatozoides e 6 a 12% de motilidade destes. No entanto, nesta população com tratamento IN-5R, 6% tiveram decréscimos significativos na contagem total de espermatozoides para menos de 10% dos valores basais, recuperando para 19%, 28% e 33% progressivamente os valores basais aos 6 meses após a descontinuação (AMORY et al., 2007). Isso sugere que há um subgrupo de homens com qualidade de sêmen normal que é mais sensível aos efeitos negativos do IN-5R e para os quais o tratamento pode torná-los inférteis (DROBNIS; NANGIA, 2017).

Efeitos adversos na libido

A meta-análise de Liu et al. (2016) evidenciou que IN-5R causaram mais eventos de disfunção sexual do que o placebo em homens com HPB. O risco relativo (RR) agrupado foi de 2,56 (Intervalo de Confiança - IC 95% 1,48-4,42). Houve heterogeneidade significativa entre os estudos (p para heterogeneidade 0,001, I^2 - 97,3%). Entretanto, esta associação positiva não foi encontrada em homens com alopecia por andrógenos (RR - 1,21, IC 95% - 0,85-1,72). Observou-se, assim, uma relação causal entre a terapia com IN-5R e o aumento da disfunção sexual (LIU et al., 2016).

Homens com baixos níveis de testosterona apresentaram diminuição da libido e uma disfunção erétil, sendo normalizadas por terapias hormonais trazendo múltiplos benefícios à qualidade de vida (RIZK et al., 2017).

Alterações comportamentais

O risco de suicídio relacionado com o uso do medicamento dutasterida não foi significativamente elevado durante os primeiros 18 meses quando comparados com iniciação de finasterida, no estudo de Welk et al. (2017). Entretanto, foi evidenciada a relação de ambos com o risco de suicídio, sendo assim, um fator de atenção ao se prescrever tais medicações. No entanto, de acordo com Ordon et al. (2017), o uso de IN-5R está ligado ao aumento do risco de automutilação e depressão, mas não de suicídio.

A depressão foi uma manifestação clínica observada nos pacientes que desenvolveram HPB independente do tratamento com IN-5R e/ou outras drogas alfa bloqueadoras (HAGBERG et al., 2017).

DISCUSSÃO

Na HPB, câncer de próstata e na síndrome do trato urinário inferior que é composta por frequência miccional aumentada (polaciúria e nictúria), urgência urinária, incontinência urinária, hesitação, gotejamento e terminal, é indicado o uso de IN-5R como terapia (TRAISH et al., 2015).

O IN-5R, ao impedir a conversão de testosterona (T) para DHT em homens, seja por intervenção farmacêutica ou por deficiência enzimática hereditária, promove a diminuição do volume da próstata, melhorando a incidência de infecções do trato urinário, as taxas de fluxo urinário, reduzindo o risco de retenção urinária e a necessidade de intervenções cirúrgicas (ROEHRBORN, 2005).

Embora esse tratamento seja muito utilizado, observou-se a frequência de eventos adversos que interferem significativamente nos aspectos sociais e sexuais do homem tais como: pele seca, ginecomastia, disfunção erétil, diminuição da libido,

diminuição da qualidade, volume e viabilidade do sêmen e também efeitos psíquicos como depressão, automutilação e suicídio (GANZER; JACOBS; IQBAL, 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a terapia do IN-5R seja utilizada para tratar HPB, câncer de próstata e síndrome do trato urinário inferior, ela apresenta muitas interferências nos diversos aspectos biopsicossociais do universo masculino. As alterações recorrentes encontradas foram variações da libido, disfunção erétil e psicológica, sendo elas a depressão, a automutilação e uma probabilidade suicida. Portanto, os profissionais clínicos que interagem com essa complexidade de atendimento devem ter a atenção redobrada com seus pacientes, tendo em vista a terapêutica e posologia adequadas. Nota-se a importância do aconselhamento terapêutico durante todo o processo de escolha do fármaco e seu respectivo tratamento, para as patologias no trato urinário masculino, abordando a autonomia e a individualidade de cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORY, J. K. et al. The Effect of 5 Alfa-Reductase Inhibition with Dutasteride and Finasteride on Semen Parameters and Serum Hormones in Healthy Men. **The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism.**, v. 92, n. 5, p. 1659-1665, maio, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299062>. Acesso em: 22 nov. 2018.

BELL, J. R.; LABORDE, E. Update on the Sexual Impact of Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia. **Curr. Urol. Rep.**, v. 13, n. 6, p. 433-440, out, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065462>. Acesso em: 22 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional De Câncer José Alêncar Gomes aa Silva. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

DROBNIS, E. Z.; NANGIA, A. K. 5 α -Reductase Inhibitors (5ARIs) and Male Reproduction. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1034, p. 59-61, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29256127>. Acesso em: 22 nov. 2018.

ERDEMIR, F.; HARBIN, A.; HELLSTROM, W. J. 5-Alpha Reductase Inhibitors and Erectile Dysfunction: The Connection. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 1, n. 2, p.

2917- 2924, dez., 2008. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19090946>. Acesso em: 20 nov. 2018.

GANZER, C. A.; JACOBS, A. R.; IQBAL, F. Persistent Sexual, Emotional, and Cognitive Impairment Post-Finasteride: A Survey of Men Reporting Symptoms. **American Journal of Men's Health.**, v. 9, n. 3, p. 222-228, jun., 2014. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24928450>. Acesso em: 17 nov. 2018.

HAGBERG, K. W. et al. Risk of Incident Antidepressant-Treated Depression Associated with Use of 5-Alpha-Reductase Inhibitors Compared with Use of Blockers in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Population-Based Study Using the Clinical Practice Research Datalink. **Pharmacotherapy**, v. 37, n. 5, p. 517- 527, maio, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28295443>. Acesso em: 18 nov. 2018.

LIU, L. et al. Effect of 5 α -Reductase Inhibitors on Sexual Function: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **The journal of sexual Medicine.** v.1, n. 1, p. 1297-1310, set., 2016. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27475241>. Acesso em: 19 nov. 2018.

OVERSTREET, J. W. et al. Chronic Treatment With Finasteride Daily Does Not Affect Spermatogenesis Or Semen Production In Young Men. **Journal Of Urology**, v. 162, p. 1295-1300, out., 1999.

RIZK, P. J. et al. Testosterone therapy improves erectile function and libido in hypogonadal men. **Curr.Opin. Urol.**, v. 27, n. 6, p. 515, nov.2017.

SUTTON, S. S. et al. Determining optimal prostatespecific antigen thresholds to identify an increased 4year risk of prostate cancer development: an analysis within the Veterans Affairs Health Care System. **World J.Urol**, v. 11, n. 1, p. 1107-1113, ago. 2016.

TRAISH, A. M. et al. Adverse effects of 5 α -reductase inhibitors: What do we know, don't know, and need to know? **Rev. Endocr.Metab.Disord.**,v.1, n. 1-2, p.177-98, sep., 2015. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26296373>. Acesso em: 20 nov. 2018.

TRAISH, A. M. Negative Impact of Testosterone Deficiency and 5 α -Reductase Inhibitors Therapy on Metabolic and Sexual Function in Men. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1043, p. 473-526, 2017. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29224108>. Acesso em: 17 nov. 2018.

WELK, B. et al. Association Of Suicidality and Depression With 5 α -Reductase Inhibitors. **JAMA Internal Medicine.** v. 177, n. 5, p. 683-691, maio, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28319231>. Acesso em: 20 nov. 2018.

REVISTA

CAMINHOS 
Faculdades de Dracena



WELK, B. In older men, 5 alpha-reductase inhibitors were linked to increased risk for self-harm and depression but not suicide. **JAMA Intern Med.**, v. 177, p. 683-691, jul., 2017.