

Terapia de privação androgênica: castração química

Androgen deprivation therapy: chemical castration

Luana Sayuri dos Santos Freitas Bandeira¹.

Ana Paula Dias Rangel Montenegro¹.

Annelise Barreto de Carvalho¹.

Luciana Felipe Férrer Aragão¹.

Milena Silva Sousa¹.

Ludimila Bezerra Vasconcelos¹.

² Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

A terapia de privação androgênica (TDA) é a base para redução de níveis séricos circulantes de andrógenos. Sua principal aplicabilidade é no tratamento do carcinoma de próstata, porém, tal terapia também vem sendo aplicada na castração química destinada a bloquear estímulos sexuais em paciente com doenças psiquiátricas que impossibilitem o convívio social. Esse documento tem o propósito de descrever as opções de castração química destinadas a reduzir os níveis séricos de testosterona total e livre disponíveis para uso.

Palavras-chave: Castração. Andrógenos. Testosterona.

ABSTRACT

Androgen deprivation therapy (ADT) is the basis for reduction of circulating androgen levels. Its main applicability is in treatment of prostate cancer, however this therapy has also been used in chemical castration aiming to block sexual stimuli in patients with psychiatric diseases unable to social interaction. The goal of this study is to describe chemical castration options available designed to reduce total and free testosterone levels.

Keywords: Castration. Androgens. Testosterone.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da licença Creative Commons CC BY.

Autor correspondente: Luana Sayuri dos Santos Freitas Bandeira, Rua Pastor Samuel Munguba, 1290, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, Brasil. CEP: 60430-372. E-mail: lusayuri21@hotmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 27 Abr 2021; Revisado em: 06 Jan 2022; Aceito em: 08 Set 2023.

INTRODUÇÃO

Castração química, terapia de privação de andrógenos (TDA) ou terapia antagonista da testosterona referem-se a uma terapêutica destinada a inibir impulsos sexuais ou bloqueá-los completamente, através de compostos químicos específicos.¹ Sua maior área de atuação destina-se ao controle/tratamento do carcinoma de próstata. Muitos países, entretanto, utilizam a terapia como forma de controle de impulso sexual em pedófilos.¹ Pacientes psiquiátricos, incluindo jovens em puberdade, com prejuízo do convívio social por sexualidade aumentada também poderiam se beneficiar do tratamento.²

Os princípios da terapêutica são: inibir impulso sexual ou bloqueá-lo através da redução da libido, redução das fantasias sexuais, diminuição da frequência de masturbação, diminuição da ereção (noturna e após estímulo), diminuição da testosterona, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH) e aumento da prolactina.² Esse documento é uma revisão bibliográfica e tem o propósito de descrever as opções de castração química destinadas a reduzir os níveis séricos de testosterona total e livre disponíveis para uso. Esse protocolo de condutas visa a uniformização de condutas a serem utilizadas como opção de castração química em serviços médicos do Hospital Universitário Walter Cantídio.

O limiar aceito atualmente para uma castração química é o nível de testosterona de 50ng/dL (1,7 nmol/L), o qual tem sido utilizado como padrão, há décadas, para gerenciar a eficácia do tratamento, exame mensurado pelo teste padrão de diluição dupla de isótopo-derivado. Atualmente, com a disponibilidade dos agonistas de hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) para terapêutica desses pacientes, foi possível alcançar valores inferiores da testosterona sérica, utilizando o teste quimioluminescente, os quais podem chegar a níveis inferiores a 20ng/dl, garantindo um limiar de castração química mais baixo.^{3,4}

O protocolo é baseado no uso de medicamentos com a capacidade de redução dos níveis de testosterona sérica, compatíveis com níveis limítrofes aceitáveis para uma castração química eficaz. Pacientes com sexualidade exacerbada com prejuízo do convívio social são beneficiados com tal terapêutica.

Devem ser excluídos do protocolo pacientes submetidos à castração cirúrgica e/ou com contraindicações às medicações e fármacos não padronizados para uso em território nacional.

A avaliação laboratorial de testosterona deve estar abaixo de 50 mg/dL, mas preferencialmente abaixo de 20mg/dL para uma castração química eficaz.²

TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO

1. AGONISTA DE LHRH:

- **Dose:** 3,75mg, IM, a cada 28 dias. 7,5 mg, IM a cada 28 dias. 11,25 mg a cada 84 dias

- **Efeitos:** efetivo em reduzir impulsos sexuais, ejaculação, ereção, orgasmos e masturbação. Rápida redução de testosterona, LH e FSH com aumento de prolactina. Após um ano de terapia, redução na circunferência peniana de 9,7cm para 8cm.^{5,2}

- **Efeitos colaterais:** relato que drástica redução em níveis de testosterona aumenta proteína beta amiloide que pode levar à Doença de Alzheimer, osteoporose, anemia, ginecomastia, impotência, depressão, fadiga física.

- **Monitorização:** perfil osteometabólico (anual).

- **Nome comercial:** Lupron Depot (3,75mg e 11,25mg), Lectrum (3,75mg, 7,5mg)

2. ANTAGONISTAS DE LHRH

2.1. Degarelix

- **Dose**
 - Inicial: 240 mg administrados com duas injeções subcutâneas de 120 mg cada.

- **Manutenção mensal:** 80 mg administrados com uma injeção subcutânea, um mês após dose inicial.⁶

- **Efeitos:** antagonista do LHRH com início de ação imediato. Atua reduzindo níveis de testosterona mais rapidamente que os agonistas de LHRH e não causa o aumento nos níveis de testosterona evidenciados no início do tratamento com agonistas.^{2,6}

- **Efeito colaterais:** os mais comuns são problemas no local de aplicação (dor, vermelhidão ou inchaço). Aumento dos níveis de enzimas hepáticas.

- **Monitorização:** orientar rodízio nos locais de aplicação da medicação e verificar o surgimento de lipodistrofia. Monitorizar enzimas hepáticas.⁶

- **Nome comercial:** Firmagon®.

2.2. Inibidores do Citocromo YP17 (CYP17)

- **Dose:** 1000 mg (quatro comprimidos de 250mg ou dois comprimidos de 500mg) 1x/dia.

- Não ingerir junto com as refeições

- Deve ser tomado com doses baixas de prednisona ou prednisolona (10mg/dia)

- **Efeitos:** inibe a via do receptor de andrógenos de segunda geração, bloqueando a enzima CYP17 e impedindo a produção de andrógenos pelo organismo. Pode levar a menor inibição do LH e do LHRH.⁷

- **Efeitos colaterais:** edema periférico, hipocalcemia,

hipertensão e infecção do trato urinário. Podem ocorrer ainda alterações cardíacas, hepatotoxicidade, fraturas e alveolite alérgica.⁷

- **Monitorização:** níveis séricos de transaminases devem ser medidos antes do início do tratamento, a cada duas semanas durante os primeiros três meses de tratamento, e, posteriormente, todos os meses. Pressão arterial, retenção de fluidos e níveis séricos de potássio devem ser monitorados mensalmente.⁷
- **Nome comercial:** ZYTIGA®.

3. ANTI-ANDRÓGENOS

3.1. Apalutamida

- **Dose:** 240 mg (4 comprimidos de 60 mg) 1x/dia, VO.
 - Pacientes devem ser tratados com um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) concomitantemente ou devem ser submetidos à orquiectomia bilateral.
- **Efeitos:** bloqueiam ou inibem os efeitos biológicos de andrógenos nos receptores celulares que captam testosterona ou outros hormônios masculinos. O tratamento pode ser combinado com orquiectomia ou análogos de LHRH, chamado de bloqueio androgênico combinado.⁸
- **Efeitos colaterais:** diarreia, fadiga, artralgia e ondas de calor. Pode provocar ainda efeitos colaterais no sistema nervoso central, como tonturas e até convulsões. Dor nas articulações, erupções cutâneas, prurido. Aumento da pressão arterial, retenção de líquidos no corpo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipotieroidismo.⁸
- **Monitorização:** Hormônio tireoestimulante (TSH) a cada 4 meses. Monitorar e orientar pacientes sobre risco de quedas e fraturas. Monitorização de hipercolesterolemia.
- **Nome comercial:** Erleada®.

3.2 Enzautamida

- **Dose:** 160 mg (4 cápsulas de 40 mg), 1x/dia, VO.
 - Pacientes devem ser tratados com um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) concomitantemente ou devem ser submetidos à orquiectomia bilateral.⁹
- **Efeitos:** inibidor potente em diversas vias de sinalização do receptor de andrógenos. Atua bloqueando competitivamente a ligação dos andrógenos aos seus receptores próprios, inibem a translocação nuclear de receptores que se encontram ativados, inibem a associação do receptor androgênico que são ativados com o DNA, mesmo nos casos de expressão aumentada do

receptor de andrógenos. Reduz o crescimento de células tumorais em tecido prostático e induz apoptose de células cancerígenas.⁹

- Não há estudos em crianças
- **Efeitos colaterais:** fadiga, fraturas, ondas de calor, astenia, pressão arterial alta, cefaleia, queda, ansiedade, xeroftalmia, prurido, amnesia, doença cardíaca isquêmica, gineomastia, síndrome das pernas inquietas, convulsões, síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES).
- **Monitorização:** Hemograma completo, risco de neutropenia e leucopenia. Monitorar quadro de convulsões, alucinações visuais a cada consulta. Indagar sobre sintomas de Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES): convulsões, cefaleia em piora, confusão mental, redução de acuidade visual.

- **Nome comercial:** Xtandi®.

3.3 Darolutamida

- **Dose:** 600 mg (2 comprimidos de 300mg), 2x/dia, VO, comprimidos devem ser ingeridos inteiros, juntamente com alimentos.
 - Pacientes devem ser tratados com um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) concomitantemente ou devem ser submetidos à orquiectomia bilateral.¹⁰
- **Efeito:** bloqueio da atividade de andrógenos, como a testosterona, ao se ligar com alta afinidade ao domínio de ligação do receptor ligante. Inibe de forma competitiva a ligação, a translocação nuclear e a transcrição mediada por receptor androgênico.¹⁰
 - Sem estudos em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.
- **Efeitos colaterais:** fadiga, náuseas, dor em membros, erupção cutânea, hipertensão arterial sistêmica, diarreia, pneumonia.

- **Monitorização:** hemograma completo pelo risco de neutropenia. Transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e bilirrubinas totais e frações.

- **Nome comercial:** Nubeqa®.

4. ESTRÓGENOS/ HORMÔNIOS FEMININOS

4.1. Acetato de medroxiprogesterona:

- **Dose:** 50 a 150mg, IM a cada 30dias (2 anos de tratamento).
- **Efeitos:** redução da testosterona em 73% e aumento da prolactina em 300%, redução das ereções noturnas e estimuladas. Os efeitos persistem até 2 meses após retirada da medicação.^{1,2}

- **Efeitos colaterais:** redução na tolerância a carboidratos, aumento de insulina basal, tendência à obesidade e redução de HDL (aumento do risco aterogênico). Alterações na aldosterona com diminuição da reabsorção de sódio, aumento da secreção de glicocorticóide em córtex adrenal. Aumento da atividade mitótica das células do epitélio acinar da mama (aumento do risco de câncer de mama e ginecomastia).^{1,2}

- **Monitorização:**

- TGO/ Transaminase glutâmico pirúvica (TGP), bilirrubina totais e frações (BTF), colesterol total/frações, triglicerídeos, glicemia, hemoglobina glicada e insulina (no início do tratamento e a cada 3-6 meses).
- Perfil osteometabólico (anual).

- **Nome comercial:**

- **Comprimidos:** Provera (10mg), Farlutal (2,5mg, 5mg, 10mg), acetoflux (10mg).
- **Injetáveis:** Depo Provera (150mg), Demedrox (150mg).

4.2 Ciproterona:

- **Dose:** 50-100mg/m²/dia, via oral.
- **Efeitos:** redução da testosterona, FSH e LH e aumento da prolactina. Impulsos sexuais diminuem com diminuição da testosterona. Efeitos na ereção diurna variam entre pacientes.¹
- **Efeitos colaterais:** aumento ou diminuição de peso, erupção cutânea, osteoporose, ginecomastia, fadiga, fogachos e alterações no trato gastrointestinal.

- **Monitorização:**

- TGO/TGP, BTF, Colesterol total/frações, triglicerídeos, glicemia, hemoglobina glicada e insulina (no início do tratamento e a cada 3-6 meses).
- Perfil osteometabólico (anual).

- **Nome comercial:**

- Androcur (50 e 100mg) comprimidos.

5. TERAPIAS NÃO ANDROGÊNICAS:

- Antidepressivos tricíclicos: clomipramina e desipramina;
- Inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS): paroxetina, sertralina;
- Neurolépticos típicos e atípicos: haloperidol, benperidol;
- Benzodiazepínicos: diazepam, clonazepam;

- Sais de lítio, carbonato de lítio;
- Antiepilépticos, carbamazepina.

Considerações:

- Antidepressivos reduzem libido e atrasam ejaculação, especialmente em pacientes com desordens obsessivo-compulsivas.
- Pode-se combinar terapia de privação androgênica com inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), benzodiazepínico ou carbamazepina.
- Recomenda-se iniciar terapia em torno de 25 anos de idade pela maturidade do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal mas cada caso deve ser avaliado individualmente, ponderando riscos e benefícios.
- Manter terapia por período prolongado, mínimo de 2 – 3 anos, até que sintomas estejam sob controle.

Termo de esclarecimento e responsabilidade – TER

Nos casos pertinentes, é obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos benefícios, potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados à aplicação deste protocolo.

Critérios de internação

Não se aplica.

Critérios de mudança terapêutica

Desenvolvimento de efeitos colaterais à droga ou não supressão dos níveis de testosterona preconizados.

CONCLUSÃO

A castração química, refere-se a uma terapêutica destinada a inibir impulsos sexuais ou bloqueá-los completamente, através de compostos químicos específicos. Tal terapêutica tem ação, principalmente, no controle/tratamento do carcinoma de próstata. Muitos países, entretanto, utilizam a terapia como forma de controle de impulso sexual em pedófilos. As opções terapêuticas podem ser individualizadas para cada paciente, afim de inibir impulso sexual ou bloqueá-lo através da redução da libido, redução das fantasias sexuais, diminuição da frequência de masturbação, diminuição da ereção (noturna e após estímulo), diminuição da testosterona, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH) e aumento da prolactina.

REFERÊNCIAS

1. Koo KC, Ahn JH, Hong SJ, Lee JW, Chung BH. Effects of chemical castration on sex offenders in relation to the kinetics of serum testosterone recovery: implications for dosing schedule. *J Sex Med.* 2014;11(5):1316-24.
2. Silvani M, Mondaini N, Zucchi A. Androgen deprivation therapy (castration therapy) and pedophilia: What's new. *Arch Ital Urol Androl.* 2015;87(3):222-6.
3. Itty S, Getzenberg RH. How do we define "castration" in men on androgen deprivation therapy? *Asian J Androl.* 2020;22(5):441-6.
4. Turner D, Basdekis-Jozsa R, Briken P. Prescription of testosterone-lowering medications for sex offender treatment in German forensic-psychiatric institutions. *J Sex Med.* 2013;10(2):570-8.
5. Shim M, Bang WJ, Oh CY, Lee YS, Cho JS. Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide. *Investig Clin Urol.* 2019;60(4):244-50.
6. Soga N, Kageyama T, Ogura Y, Yamada T, Hayashi N. Clinical Effect of Switching from a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist to an Antagonist in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer and Serum Testosterone Level ≥ 20 ng/dl. *Curr Urol.* 2016;9(1):31-5.
7. Fizazi K, Massard C, Bono P, Kataja V, James N, Tammela TL, et al. Safety and Antitumour Activity of ODM-201 (BAY-1841788) in Castration-resistant, CYP17 Inhibitor-naïve Prostate Cancer: Results from Extended Follow-up of the ARADES Trial. *Eur Urol Focus.* 2017;3(6):606-14.
8. Lehmusvaara S, Erkkilä T, Urbanucci A, Waltering K, Seppälä J, Larjo A, et al. Chemical castration and anti-androgens induce differential gene expression in prostate cancer. *J Pathol.* 2012;227(3):336-45.
9. Guo C, Yeh S, Niu Y, Li G, Zheng J, Li L, et al. Targeting androgen receptor versus targeting androgens to suppress castration resistant prostate cancer. *Cancer Lett.* 2017;397:133-43.
10. Borgmann H, Lallous N, Ozistanbullu D, Beraldi E, Paul N, Dalal K, et al. Moving Towards Precision Urologic Oncology: Targeting Enzalutamide-resistant Prostate Cancer and Mutated Forms of the Androgen Receptor Using the Novel Inhibitor Darolutamide (ODM-201). *Eur Urol.* 2018;73(1):4-8.

Como citar:

Bandeira LS, Montenegro AP, Carvalho AB, Aragão LF, Sousa MS, Vasconcelos LB. Terapia de privação androgênica: castração química. *Rev Med UFC.* 2024;64(1):e70873.