

COORDENAÇÃO
JOÃO MARTIN MARTINS

ANDROLOGIA



Índice

Autores.....	IX
Agradecimentos	XII
Prefácio	XIII
Nota Prévia	XV
Siglas	XVII

I

ANDROLOGIA CLÍNICA

1. Introdução.....	3
<i>João Martin Martins, Joaquim Garcia e Costa, Dinis Reis</i>	
Formas de apresentação da patologia andrológica	3
Epidemiologias das doenças do homem.....	4
Andrologia em Endocrinologia.....	4
Breve história da Andrologia.....	7
Referências bibliográficas.....	11
2. Avaliação Médica em Andrologia	13
<i>João Martin Martins, Catarina Limbert, Joaquim Garcia e Costa, Dinis Reis</i>	
Avaliação clínica em Andrologia	13
Avaliação laboratorial e complementar em Andrologia.....	25
Referências bibliográficas.....	33
3. Hipogonadismo Primário do Adulto.....	37
<i>João Martin Martins, Joaquim Garcia e Costa, Dinis Reis</i>	
Manifestações clínicas.....	37
Causas	41
Avaliação laboratorial e diagnóstico.....	47
Tratamento	49
Utilização não médica dos esteroides.....	58
Referências bibliográficas.....	61
4. Hipogonadismo Primário do Idoso	63
<i>João Martin Martins, Joaquim Garcia e Costa, Dinis Reis</i>	
Introdução.....	63
Manifestações clínicas e diagnóstico.....	63
Terapêutica.....	70
Referências bibliográficas.....	72
5. Hipogonadismo Primário Pubertário	75
<i>João Martin Martins, Catarina Limbert</i>	
Desenvolvimento pubertário	75
Hipogonadismo primário pubertário e atraso pubertário	77
Síndrome de Klinefelter	79

Síndrome de Noonan	86
Síndrome de Down	87
Distrofia miotónica	87
Nanismo de Mulibrey.....	87
Outras síndromes	88
Referências bibliográficas.....	88
6. Hipogonadismo Primário Neonatal – Doenças do Desenvolvimento Sexual	91
<i>João Martin Martins, Catarina Limbert, Vítor Martins</i>	
Desenvolvimento da gónada, vias reprodutoras e genitais externos	91
Classificação das situações de intersexualidade – doenças do desenvolvimento sexual	98
Abordagem clínica das situações de intersexualidade – doenças da determinação e desenvolvimento sexual	101
Hermafroditismo – doenças da determinação sexual.....	107
Pseudo-hermafroditismo masculino – doenças do desenvolvimento sexual em indivíduos 46XY	110
Pseudo-hermafroditismo feminino – doença do desenvolvimento sexual em indivíduos 46XX	117
Doenças do desenvolvimento sexual – anomalias não endócrinas do <i>primordium</i> urogenital.....	120
Criptorquidia	120
Hipospadias	122
Micropénis	123
Persistência do canal de Muller.....	123
Referências bibliográficas	123
7. Hipogonadismo Secundário e Terciário	127
<i>João Martin Martins, Joaquim Garcia e Costa, Dinis Reis</i>	
Abordagem do hipogonadismo secundário/terciário	127
Patologia orgânica hipotálamo-hipofisária.....	130
Defeitos funcionais hipotálamo-hipofisários – adaptação neuroendócrina e fármacos	134
Defeitos funcionais múltiplos de base genética	136
Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado.....	142
Atraso pubertário constitucional	147
Tratamento do hipogonadismo secundário/terciário.....	150
Referências bibliográficas	153
8. Resistência aos Androgénios	157
<i>João Martin Martins, Joaquim Garcia e Costa</i>	
Introdução	157
Polimorfismo do recetor dos androgénios	158
Síndromes clínicas de resistência aos androgénios.....	159
Referências bibliográficas	162
9. Infertilidade	165
<i>João Martin Martins, Madalena Barata, Patrícia Rodrigues</i>	
Introdução	165
Defeitos específicos da espermatogénese	166
Lesões obstrutivas das vias reprodutoras masculinas.....	169
Influências ambientais na espermatogénese.....	173
Abordagem clínica da infertilidade	176
Tratamento	181
Referências bibliográficas	182

10. Neoplasias Testiculares	185
<i>João Martin Martins, António Pedro Pinto de Carvalho</i>	
Neoplasias testiculares	185
Ginecomastia	192
Puberdade precoce	197
Referências bibliográficas	201
11. Neoplasia Prostática	203
<i>João Martin Martins, António Pedro Pinto de Carvalho</i>	
Introdução	203
Hiperplasia benigna da próstata	205
Carcinoma da próstata	208
Referências bibliográficas	222
12. Perturbações do Comportamento Sexual	225
<i>João Martin Martins, António Pedro Pinto de Carvalho, Paula Câmara, Maria João Fagundes</i>	
Dados normativos do comportamento sexual	225
Avaliação clínica do comportamento sexual	228
Desejo sexual hipotativo	231
Disfunção sexual erétil	233
Ejaculação precoce/prematura	241
Ejaculação retrógrada/anejaculação/anorgasmia	242
Priapismo	242
Doença de Peyronie	243
Referências bibliográficas	245
12.1 Intervenção Psicológica	247
<i>Paula Câmara, Maria João Fagundes</i>	
A experiência da psicologia numa equipa multidisciplinar de andrologia ..	247
Referências bibliográficas	249
13. Perturbações da Identidade de Género	251
<i>João Martin Martins, Maria João Fagundes, Paula Câmara</i>	
Introdução	251
Homossexualidade	252
Transexualidade	257
Parafilias	262
Referências bibliográficas	265
14. Contraceção Masculina	267
<i>João Martin Martins</i>	
Introdução	267
Métodos tradicionais	269
Vasectomia	269
Contraceção hormonal masculina	271
Outros métodos	274
Referências bibliográficas	274
15. Procriação Medicamente Assistida	277
<i>João Martin Martins, Madalena Barata, Patrícia Rodrigues</i>	
Introdução	277
Técnicas de procriação medicamente assistida	279

Obtenção, preparação e conservação do esperma.....	279
Colheita dos oócitos.....	283
Fertilização <i>in vitro</i>	284
Fertilização <i>in vivo</i>	285
Transferência dos embriões.....	285
Sucesso e falência da procriação medicamente assistida.....	286
Referências bibliográficas.....	289
16. Ética em Andrologia.....	291
<i>Maria de Fátima Pires Pina Martins</i>	
Introdução.....	291
Banco de esperma humano e debates éticos.....	291
A andrologia e os problemas éticos decorrentes da esterilidade.....	292
O direito à vida.....	293
Discussão ética acerca do significado do casamento.....	293
A infertilidade como problema psicológico.....	294
Legislação da procriação medicamente assistida e da investigação sobre as células estaminais nos países membros da União Europeia.....	295
Ética médica.....	295
Conclusão.....	297
Referências bibliográficas.....	297

II

BASES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DA ANDROLOGIA

17. Dados Estruturais Básicos.....	301
<i>João Martin Martins, Vítor Martins</i>	
Aparelho reprodutor masculino.....	301
Testículos.....	304
Referências bibliográficas.....	305
18. Espermatogénese.....	307
<i>João Martin Martins, Joaquim Garcia e Costa</i>	
Células estaminais.....	307
Espermatogénese.....	307
Transporte e maturação dos espermatozoides.....	309
Aspetos quantitativos e regulação.....	311
Referências bibliográficas.....	313
19. Hormonogénese.....	315
<i>João Martin Martins</i>	
Estrutura química dos esteroides.....	315
Biossíntese da testosterona.....	315
Dihidrotestosterona e estradiol.....	318
Dados quantitativos da hormonogénese.....	321
Transporte e metabolismo dos androgénios.....	322
Referências bibliográficas.....	323
20. Fisiologia dos Androgénios.....	325
<i>João Martin Martins</i>	
Recetor dos androgénios.....	325
Fisiologia dos androgénios.....	327
Referências bibliográficas.....	331

21. Controlo da Função Testicular	333
<i>João Martin Martins</i>	
Controlo hipotalâmico.....	333
Controlo hipofisário	337
Retrocontrolo testicular	341
Referências bibliográficas	342
22. Comportamento Sexual.....	345
<i>João Martin Martins, António Pedro Pinto de Carvalho, Mafalda Martins, Paula Câmara, Maria João Fagundes</i>	
Fases do comportamento sexual.....	345
Mecanismos da ereção	348
Referências bibliográficas	349
23. Determinação e Diferenciação Sexual	351
<i>João Martin Martins, Catarina Limbert</i>	
Introdução	351
Sexo genético.....	352
Sexo gonádico	359
Sexo anatómico	360
Sexo secundário.....	362
Sexo neuropsíquico	363
Referências bibliográficas	365
24. Identidade e Orientação de Género.....	367
<i>João Martin Martins, Mafalda Martins, Maria João Fagundes, Paula Câmara</i>	
Sexo e género	367
Situações clínicas	370
Bibliografia	371
25. Puberdade	373
<i>João Martin Martins</i>	
Definição	373
Fisiologia	375
Manifestações clínicas	380
Referências bibliográficas	383
26. Envelhecimento	385
<i>João Martin Martins</i>	
Introdução	385
Fisiologia	387
Alterações endócrinas no envelhecimento	390
Avaliação global do doente idoso	395
Cuidados gerais do idoso	395
Referências bibliográficas	397
Anexos	399
Bibliografia Geral	415
Índice Remissivo	417

Autores

COORDENADOR/AUTOR



João Martin Martins

Assistente Hospitalar Graduado de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Chefe de Serviço (Concursado). Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE (CHLN). Professor na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Regente da Clínica Universitária de Endocrinologia (5.º ano).

AUTORES



António Pedro Pinto Carvalho

Assistente Hospitalar Graduado de Urologia. Hospital de Santa Maria (CHLN, EPE).



Madalena Barata

Ginecologista Obstetra. Grau de Consultor Hospitalar. Diretora do Centro de Medicina da Reprodução do British Hospital – Lisboa.



Catarina Limbert

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria. Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE (CHLC). Professora na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.



Maria João Fagundes

Especialista em Psicologia Clínica e da Saúde. Hospital de Santa Maria (CHLN, EPE).



Paula Câmara

Especialista em Psicologia Clínica e da Saúde. Hospital de Santa Maria (CHLN, EPE).



Vítor Martins

Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Pediátrica. Hospital de Santa Maria (CHLN, EPE).



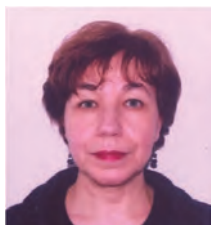
Joaquim Garcia e Costa

Assistente Hospitalar Graduado de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Grupo NEDO (Núcleo de Endocrinologia Diabetes e Obesidade). Hospital CUF Infante Santo – Lisboa.



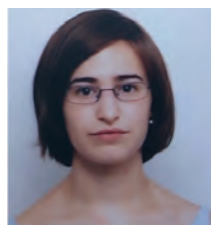
Dinis Reis

Assistente Hospitalar Graduado de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santa Maria (CHLN, EPE). Docente Livre na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Clínica Universitária de Endocrinologia (5.º ano).



Maria Fátima Pires Pina Martins

Licenciada em Filosofia. Mestre em Ética Biomédica.



Mafalda Martins

Interna de Formação Específica em Pedopsiquiatria. Hospital Dona Estefânia (CHLC, EPE).



Patrícia Rodrigues

Doutorada em Ciências Biomédicas, ramo Ciências Morfológicas. Embriologista Clínica, Centro de Medicina da Reprodução do British Hospital – Lisboa. Professora na Escola de Psicologia e Ciências da Vida da Universidade Lusófona de Lisboa.

Prefácio

A palavra Andrologia deriva do grego antigo, em que *andros* significa homem.

Parece que o termo andrologia foi utilizado pela primeira vez por Mikko Niemi, em 1891, no *Journal of the American Medical Association*, em relação com a formação da *American Andrological Association*. Desta associação pouco se conhece. O termo volta, novamente, a ser utilizado em 1951 por Harold Siebke, professor de Ginecologia em Bona, Alemanha.

No entanto, foi só após 1969, pela mão de Carl Schirren, de Hamburgo, que se publicou, na Alemanha, a primeira revista dedicada à Andrologia, intitulada *Andrologie*. É só a partir de 1970 que a Andrologia se desenvolve verdadeiramente em todo o mundo, através de sociedades nacionais e internacionais.

A primeira sociedade de Andrologia a ser fundada foi a *American Society of Andrology* (ASA), em 1975. Quatro anos mais tarde, em 1979, nasceu a Sociedade Portuguesa de Andrologia. Em 1981, foi criada a *International Society of Andrology*, representando todas as sociedades nacionais.

Nos primeiros tempos, a Andrologia dedicava-se quase exclusivamente ao sistema reprodutivo masculino, à fertilidade e infertilidade, e às doenças que interferiam na fertilidade (principalmente a criptorquidia e o varicocele). Este aspeto é evidente na consulta do *Handbook of Andrology*, da *American Society of Andrology*, publicado em 1995, em que, dos 24 capítulos, apenas um é dedicado à disfunção sexual masculina, todos os outros estando relacionados com a reprodução.

É depois deste enorme interesse pela reprodução que a Andrologia começa a aventurar-se noutros campos relacionados com o homem, como o hipogonadismo, a disfunção sexual erétil e a andropausa, sucessivamente.

A partir de 1982, com a descoberta, por Virag, da ação vasoativa da papaverina no pénis e, principalmente, após o lançamento no mercado, em 1998, do sildenafil, para o tratamento da disfunção sexual, que esta começa a ser estudada e tratada em todo o mundo, passando a ser a grande matéria de estudo da Andrologia.

Após toda esta evolução, a Andrologia pode definir-se como o ramo da Ciência e da Medicina que trata a função reprodutora e a sexualidade do homem, em todas as suas dimensões. Compreende-se, deste modo, que a Andrologia é uma especialidade multidisciplinar, implicando cultores de diversas áreas da ciência médica: biólogos, patologistas clínicos, imunologistas, geneticistas, endocrinologistas, pediatras, urologistas, psicólogos, psiquiatras, cirurgiões e, mesmo, veterinários.

Infelizmente, por vezes, existe a tentação de alguns grupos de especialistas quererem “tomar conta” desta importante especialidade.

A Andrologia é para o homem o que a ginecologia é para a mulher e é pena que só tenha começado o seu desenvolvimento cerca de 200 anos depois da Ginecologia.

É de saudar a publicação, em língua portuguesa, deste tratado de Andrologia, num país em que pouco se publica no campo da Medicina.

Esta obra multidisciplinar em que, sob a coordenação de um endocrinologista, o Prof. Doutor João Martin Martins, colaboram 12 especialistas de várias áreas – Medicina da Reprodução, Pediatria, Endocrinologia, Urologia, Cirurgia Pediátrica, Pedopsiquiatria, Psicologia e Ética Biomédica –, comprova a complexidade da Andrologia moderna.

Agrada-me, de sobremaneira, que seja um endocrinologista a coordenar uma obra sobre Andrologia, pois o endocrinologista tem uma visão mais global, não se focando num único ponto.

O Prof. Doutor João Martin Martins tem demonstrado, ao longo dos anos, um grande interesse pela publicação científica e pela divulgação da Medicina, apesar das múltiplas dificuldades colocadas ao longo do seu percurso. Este trabalho é mais uma prova do caminho traçado, com o valor que todos lhe reconhecemos.

Alberto Galvão Teles
Professor Jubilado de Endocrinologia,
Faculdade de Medicina de Lisboa

Estranha situação, a da Andrologia.

Se a finalidade última do ser vivo é enriquecer a variedade genética do mundo vivo, aumentando a entropia/desordem do mesmo, e selecionando destas as variáveis favoráveis ao meio, como descobriu Darwin, esta deveria então ser a principal especialidade da Medicina. E como especialidade nem sequer existe.

E no entanto, no período embrionário precoce ocorre uma “guerra dos sexos”, para determinar se seremos homens ou mulheres, como se isso fosse indiferente para o resultado final. Íntima e secreta, a Andrologia só tem, contudo, significado no contexto da vida de relação, e a fertilidade depende de dois. A Andrologia é mais do que a Reprodução. Por outro lado, o homem, mais ainda do que a mulher, passa a vida inteira sem que um médico examine os seus genitais – e quantas surpresas seriam reveladas –, para vir inelutavelmente a falecer da neoplasia da próstata depois de um agressivo toque retal, a não ser que a morte o leve mais cedo por outro motivo qualquer.

É esta combinação de uma enorme importância com um não menor mistério e desconhecimento que torna apaixonante o tema da Andrologia. Inclui a Medicina, mas também a Psicologia, a Sociologia, a Antropologia, a Literatura, a Arte. Um ramo da Medicina com notáveis avanços da Biologia Molecular e da Genética, que aqui se traduzem em fenótipos notáveis. Fica, portanto, este testemunho, certo de que a abordagem do tema na sua prática clínica lhe irá revelar verdades humanas surpreendentes e que irá contribuir de forma notável para a qualidade de vida dos seus doentes. O que este livro pretende ser é uma abordagem lógica e prática das situações que o Colega encontra no dia a dia, fornecendo-lhe em esquema dados adicionais para situações mais complexas e apresentando igualmente os dados básicos que conferem à prática médica a sua base científica.

João Martin Martins

Avaliação Médica em Andrologia

João Martin Martins, Catarina Limbert, Joaquim Garcia e Costa, Dinis Reis

AVALIAÇÃO CLÍNICA EM ANDROLOGIA

Todas as situações referidas no Capítulo 1 “Introdução” são, na realidade, por direito próprio temas fundamentais da Andrologia. De facto, o que o endocrinologista clínico de base científica faz é partir do básico: a gónada masculina produz as hormonas sexuais masculinas e o gâmeta masculino e, portanto, são estes os aspetos em que baseia a sua atuação.

Em particular, o endocrinologista clínico tem presente que a testosterona desempenha um papel fundamental:

- Na diferenciação das vias reprodutoras e dos genitais externos masculinos no período pré e pós-natal;
- No crescimento linear na infância;
- Na identidade, comportamento e orientação de género, que se estabelecem progressivamente desde o nascimento até ao fim da puberdade;
- No desenvolvimento dimórfico da puberdade;
- No comportamento sexual e na fertilidade do adulto;
- Na neoplasia da próstata do idoso;
- Além disso, a testosterona apresenta importantes efeitos metabólicos de tipo anabólico (**Quadros 2.1 e 2.2**).

As **Figuras 2.1 e 2.2** apresentam os aspetos que orientam a abordagem dos doentes nesta área^[1-5].

Adicionalmente, o endocrinologista clínico tem presente que a disfunção da gónada pode resultar de patologia primária da gónada, do âmbito da Andrologia, ou de patologia hipotálamo-

-hipofisária, do âmbito da Neuroendocrinologia. Dada a organização cibernética do sistema endócrino, com as suas ansas de antecontrolo (*feed-forward*) e de retrocontrolo (*feedback*), a distinção é, em geral, simples pelos níveis das gonadotrofinas: elevadas, no caso da falência primária do testículo, e reduzidas, no caso da falência secundária, ou seja, da patologia hipotálamo-hipofisária. Esta distinção pode, no entanto, ser difícil em casos ligeiros, em formas que combinam ambos os defeitos ou em casos muito raros de mutação dos recetores das gonadotrofinas, em que um hipogonadismo secundário decorre com níveis elevados das gonadotrofinas, sem corresponder a patologia primária da gónada^[1-5].

Assim, quando colhe a história clínica, o Colega pretende, em primeiro lugar, definir o motivo da consulta e caracterizar a doença atual – quando e como começou, como se caracteriza, como tem evoluído, quais considera o doente que sejam os eventuais fatores desencadeantes, que exames já realizou, que terapêuticas já efetuou, quais foram os resultados, como é a situação atual e qual é a sua importância para o doente (ver **Figura 2.1**)^[1-5,6].

Depois, o Colega faz um interrogatório dirigido, que visa caracterizar a função das gónadas ao longo do desenvolvimento:

1. Acerca da **gravidez**, saber:

- Qual é o número da gravidez de que nasceu, ou seja, quantos irmãos tem, rapazes e raparigas, mais velhos e mais novos: estes dados contribuem para a definição do ambiente endócrino da gravidez;
- Quais eram as idades dos pais e eventual consanguinidade: informação que sugere a possibilidade de alterações genéticas;

Quadro 2.1 • Evidência clínica de androgenização.

1. Período neonatal e período pubertário		
• Testículos nas bolsas com 4 x 5 cm (15-35 mL) (0-1 ano: 1 mL; 5-10 anos: 3 mL; 14-18 anos: 25 mL; 18-50 anos: 30-35 mL) • Escroto pendente pregueado e hiperpigmentado • Pênis com 13 cm sem hipospadias (0-1 ano: 3,5 cm)		
2. Período pubertário		
• Altura final adequada com segmento superior = segmento inferior e envergadura = altura (valorizar se diferenças >5 cm) • Cintura escapular > cintura pélvica • Adequado desenvolvimento muscular (cintura escapular) • Distribuição do tecido adiposo no segmento superior [perímetro abdominal (umbigo)/perímetro da cintura (trocânteres) >1] • Ausência de ginecomastia • Ressecção temporal da linha de implantação do couro cabeludo, bigode, barba, pilosidade no tronco, pilosidade abdominal, pilosidade púbica (<i>escutcheon</i>), pilosidade nas nádegas e coxas • Tonalidade da voz • Pilosidade auricular (cromossoma Y)		
3. Período infantil, pubertário e do adulto		
• Identificação de gênero, assertividade/agressividade, interesses masculinos, heterossexualidade, talentos espaciais e matemáticos, capacidade de planificação • Dextralidade versus sinistralidade • Distância anoescrotal • Relação entre o 2.º e o 4.º dedos		
4. Período do adulto		
• Volume testicular, libido, ereções espontâneas (noturnas e matinais) • Ereções em resposta a estímulos visuais e táteis, potência, ejaculação e volume do ejaculado, orgasmo, paternidade		
5. Período pubertário e do adulto		
Níveis tensionais, hemoglobina e hematócrito, glicemia e insulina, albumina, colesterol, triglicéridos e colesterol das lipoproteínas de elevada densidade (<i>high density lipoprotein cholesterol</i> – HDLc), densidade mineral óssea normal, antígeno específico da próstata (<i>prostate specific antigen</i> – PSA)		

Quadro 2.2 • Efeitos sistêmicos dos androgénios.

Sistema nervoso central	T → E2	Talentos espaciais e numéricos Assimetria cortical e sinistralidade Agressividade e libido Retrocontrolo hipotálamo-hipofisário Resposta ao stress
Efeitos no osso	T T → E2	Crescimento axial Mineralização óssea Encerramento das epífises
Efeitos hepáticos	T	↑ TG; ↓ HDL (E2 – ↓TG; ↑HDL) ↑ Resistência à insulina (E2 – ↓) ↑ Síntese proteica ↓ Síntese SHBG e TBG (E2 – ↑)
Efeitos musculares	T	↑ Síntese proteica; ↑ força muscular
Tecido adiposo	T	↓ Síntese TG; ↓ obesidade visceral?
Efeitos renais	T	↑ NaCl e H ₂ O
Efeitos vasculares	T	↓ Níveis tensionais
Efeitos hematológicos	T; T → E2	↑ Hematócrito; antitrombótico? ↑ Protrombótico?
Outros	T	Anti-inflamatórios?
Outros	T	Antineoplásicos?

testicular) e as formas secundárias/terciárias (patologia hipotálamo-hipofisária), fundamental para distinguir um problema estritamente andrológico de um problema sistémico.

As hormonas sexuais masculinas, de que o protótipo é a testosterona, têm uma multiplicidade de funções (ver **Quadros 2.1 e 2.2**), cuja tradução clínica o endocrinologista procura identificar no exame objetivo (ver **Figura 2.2**)^[1-5,6]:

- As hormonas sexuais masculinas são fundamentais para o desenvolvimento embrionário das vias reprodutoras masculinas e genitais externos, sendo que o primeiro elemento da clínica é o exame dos genitais externos: os testículos adultos têm uma forma ovoide com cerca de 5 x 4 cm de diâmetro e um volume total de cerca de 25 mL, podem ser avaliados comparativamente utilizando um orquidómetro de Prader e estão presentes nas bolsas escrotais plenamente formadas, pendentes de pele pregueada e com relativa hiperpigmentação. O pénis tem em média cerca de 13 cm em repouso, com o meato uretral na extremidade, isto é, sem hipospadias (**Figuras 2.3, 2.4 e 2.5**). Como discutiremos adiante, a

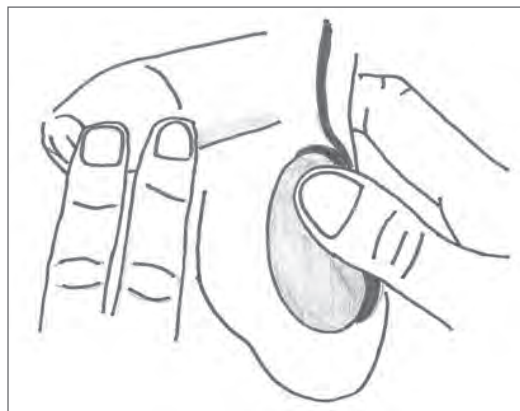


Figura 2.3 • Palpação dos testículos. Faz-se preferencialmente com o doente em pé, de forma a que o escroto fique livre e os testículos pendentes: 1) palpar e medir os testículos, verificar consistência e excluir nódulos, excluir hidrocelo, palpar o epididimo, o canal deferente e o cordão espermático, excluir varicocelo (tosse); 2) palpar e medir o pénis, verificando a retração do prepúcio e a posição do meato uretral; 3) verificar as características do escroto (pendente, fundido, pregueado, pigmentado); 4) palpar pulsos inguinais; e 5) verificar reflexo cremasteriano.

produção de testosterona pelo testículo fetal decorre a partir das 7 semanas gestação, primeiro sob o controlo da gonadotrofina coriónica humana produzida na placenta e depois sob o controlo da hormona luteinizante da hipófise fetal, atingindo níveis praticamente idênticos aos do adulto. Estes níveis são fundamentais nesta altura, para garantir o desenvolvimento das vias reprodutoras e dos genitais externos masculinos. Adicionalmente, após o parto, a redução marcada dos níveis dos estrogénios placentários resulta numa reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gónada do recém-nascido entre os 3-6 meses de idade, com níveis de testosterona que voltam a ser muito elevados e próximos dos do homem adulto – estes níveis elevados parecem fundamentais para garantir as etapas finais da migração descendente dos testículos e o desenvolvimento final do pénis. Um dado curioso é que essa impregnação por androgénios



Figura 2.4 • Orquidómetro de Prader.



Figura 2.5 • Exame dos genitais externos masculinos: insuficiente desenvolvimento do escroto e pénis pequeno num homem 46XX de 77 anos.

não foi ainda validada em relação à fertilidade do casal e tem sido utilizada sobretudo para a seleção empírica dos espermatozoides para os procedimentos de fertilização *in vitro*^[56-58].

Naturalmente que deve obter uma avaliação analítica padrão: hemograma, velocidade de sedimentação, proteína C reativa, glicemia, ureia, creatinina, ionograma, cálcio, fósforo, magnésio, proteinograma, lipidograma, enzimas hepáticas, antígeno específico da próstata (PSA) total e livre, ECG e telerradiografia do tórax em incidência pósterio-anterior (RX tórax). Por um lado, porque as hormonas sexuais masculinas têm importantes efeitos sistémicos já referidos; por outro lado, e ainda mais importante, porque a patologia sistémica repercute-se de forma dramática na função gonádica. Finalmente, porque o Colega trata pessoas completas, e não segmentos do corpo (ver **Figura 2.16**)^[1-5].

A ecografia escrotal (**Figuras 2.17 a 2.21**) é atualmente um método rotineiro de avaliação da patologia testicular. Permite definir com exatidão o volume testicular, localizar testículos no canal inguinal e diagnosticar o hidrocelo (acumulação de líquidos entre a túnica vaginal – divertículo do peritoneu que acompanha o testículo na sua migração ao longo do canal inguinal – e o testículo), o varicocele (dilatações varicosas do plexo pampiniforme) e o espermatocele (quistos do epidídimo). Este exame permite visualizar o epidídimo, fazendo o diagnóstico de epididimites agudas e crónicas e o canal deferente, e permite sobretudo diagnosticar tumores testiculares como áreas hiper ou hipocogénicas ou mistas, muitas vezes com microlítase associada. Por via transretal permitir definir as dimensões da próstata, distinguindo a zona interna e a zona externa e caracterizando nódulos suspeitos, e identificar as vesículas seminais. Combinada com o Doppler pode ser útil para a avaliação da disfunção sexual erétil^[59].

Em muitos casos, o que será depois aparente ao longo do texto, será útil pedir outros exames. A realização de cariótipo ou outros estudos genéticos, sobretudo em casos de doenças da diferenciação sexual ou em situações de infertilidade, torna-se quase obrigatória no caso da azoospermia não obstrutiva, até porque se encontram alterações genéticas em mais de 20%

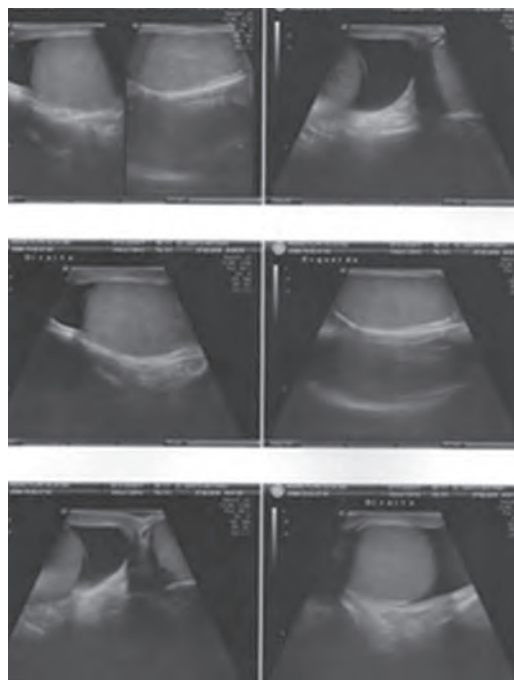


Figura 2.17 • Ecografia escrotal: testículo homogénio e volumoso hidrocelo.



Figura 2.18 • Ecografia escrotal com hemorragia testicular: testículos normodimensionados e homogénios com vascularização preservada; epidídimo direito globoso e hipervascularizado sugerindo processo de epididimite aguda; e hidrocelo ligeiro à direita com conteúdo ecogénico, que, no contexto clínico, não se pode excluir que possa traduzir conteúdo hemático/coágulo.

dos doentes, e também nos casos de reprodução medicamente assistida, dada a possibilidade de transmissão dos defeitos (**Figura 2.19**)^[60].

A biópsia testicular é realizada sobretudo nos casos de infertilidade, até para extração testicular de esperma (*testicular sperm extraction*

(continuação)

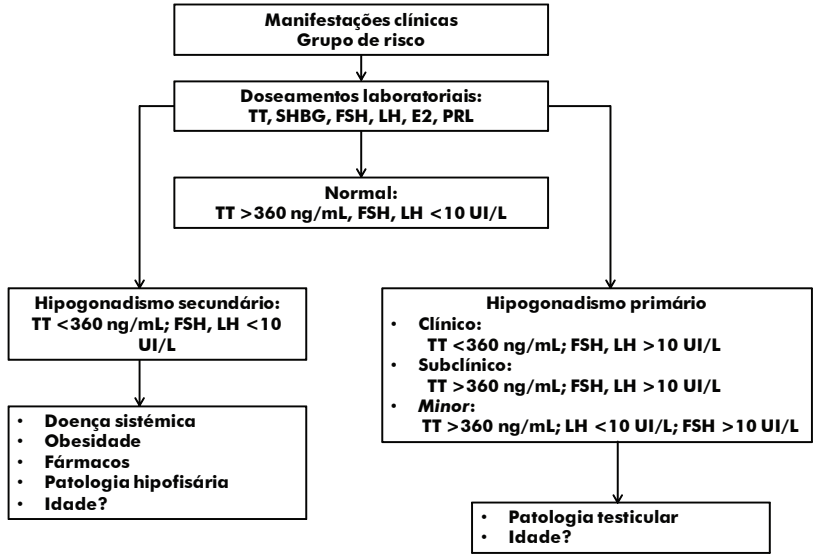


Figura 3.1 • Orientação diagnóstica no hipogonadismo primário do adulto.

Quadro 3.1 • Evidência clínica de função gonádica normal.

1. Período neonatal e período pubertário

- Testículos nas bolsas com 4 x 5 cm (15-35 mL) (0-1 ano: 1 mL; 5-10 anos: 3 mL; 14-18 anos: 25 mL; 18-50 anos: 30-35 mL)
- Escroto pendente enrugado e hiperpigmentado
- Pênis com 13 cm sem hipospadias (0-1 ano: 3,5 cm)

2. Período pubertário

- Altura final adequada com segmento superior = segmento inferior e envergadura = altura (valorizar se diferenças >5 cm)
- Cintura escapular > cintura pélvica
- Adequado desenvolvimento muscular (cintura escapular)
- Distribuição do tecido adiposo no segmento superior (A/C >1)
- Ausência de ginecomastia
- Resseção temporal da linha de implantação do couro cabeludo, bigode, barba, pilosidade no tronco, pilosidade abdominal, pilosidade púbica (escutcheon), pilosidade nádegas e coxas
- Tonalidade da voz
- Pilosidade auricular (cromossoma Y)

3. Período infantil, pubertário e do adulto

- Identificação de gênero, assertividade/agressividade, interesses masculinos, heterossexualidade, talentos espaciais e matemáticos, capacidade de planificação
- Dextralidade versus sinistralidade
- Relação entre o 2.º e o 4.º dedos

4. Período do adulto

- Volume testicular, libido, ereções espontâneas (noturnas e matinais)
- Ereções em resposta a estímulos visuais e táteis, potência, ejaculação e volume do ejaculado, orgasmo, paternidade

5. Período pubertário e do adulto

Níveis tensionais, hemoglobina e hematócritos, glicemia e insulina, albumina, colesterol, triglicéridos e colesterol das lipoproteínas de elevada densidade (*high density lipoprotein cholesterol* – HDLc), densidade mineral óssea normal, PSA

teína TRIM, codificada por esse gene, apresenta atividade de ligase da ubiquitina E3 e localiza-se predominantemente nos peroxissomas com funções importantes no *turnover* das proteínas celulares. Esta proteína, pelo menos no rato, é expressa nas espermatogônias A e B^[34].

A síndrome caracteriza-se por atraso do crescimento pré-natal, com baixa estatura ao nascer, anomalias craniofaciais e com desenvolvimento psicomotor essencialmente normal. Na idade adulta desenvolvem doença cardíaca restritiva, insulinoresistência, síndrome metabólica e uma série de tumores benignos e malignos^[34].

Os rapazes iniciam a puberdade de forma aparentemente normal, mas progridem lentamente e acabam por interromper a mesma com desenvolvimento incompleto, não atingindo o estágio 5 de Tanner e apresentando em adultos um volume testicular médio de apenas 9 mL,

contra os 21 mL dos controlos. Os níveis da hormona folículo-estimulante e menos da hormona luteinizante aumentam progressivamente a partir da puberdade para níveis superiores ao normal, enquanto a testosterona permanece normal e os níveis da inibina B se reduzem progressivamente. O espermograma apresenta oligoastenopermia, enquanto as biópsias testiculares mostram uma redução do número de espermatogônias em túbulos seminíferos aparentemente normais com células de Sertoli aparentemente normais, hiperplasia das células de Leydig e focos de degenerescência focal. As espermatogônias apresentavam o marcador habitual MAGE-A, mas não estavam presentes os marcadores dos espermatócitos OCT 3/4 (*octamer-binding transcription factor*) e PLAP (*placental-like alkaline phosphatase*), sugerindo a paragem da progressão da espermatogénese. Os autores

Tabela 5.1 • Síndromes genéticas com defeitos primários da espermatogénese.

Síndrome	Defeito genético	Manifestações clínicas
Síndrome de Prader-Willi	15q	Obesidade Hipotonia, baixa estatura
Síndrome de Alström	ALMS1 (AR)	Obesidade Amaurose/hipoacusia
Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl	BBS	Obesidade Retinite pigmentada; polidactilia
Síndrome de Werner (progeria do adulto)	ARN (AR)	Envelhecimento precoce Baixa estatura
Síndrome de Marinesco-Sjögren	SIL1 (AR)	Ataxia Oligofrenia; cataratas
Síndrome de Rothmund-Thomson (poiquiloderma atrofica)	RECQL4 (AR)	Poliquiodermia Cataratas
Síndrome de Sohlval-Soffer		Ausência de células de Leydig e de células de Sertoli
Síndrome de Wolfram (DIDMOAD)	WFS1 CISD2	Diabetes <i>insipidus</i> ; diabetes <i>mellitus</i> Atrofia ótica; hipoacusia
Síndrome ataxia-telangiectasia	ATM (AR)	Ataxia; telangiectasias
Síndrome de Robinow	ROR2 (AR) WNT5A (AD) DVL1 (AD)	Nanismo; anomalias vertebrais
Síndrome de Weinstein	ROR2 (AR) WNT5A (AD) DVL1 (AD)	Amaurose, hipoacúsia Hiperuricemia e hipertrigliceridemia

AD – autossómico dominante; AR – autossómico recessivo.

inibem a diferenciação da gónada primitiva como testículo. Este padrão tem sido designado de “guerra dos sexos” (ver adiante) (**Figuras 6.5 e 6.6**)^[1-4].

A diferenciação da prega urogenital como

testículo depende especificamente do gene organizador dos testículos (*GOT*) no braço curto do cromossoma Y, entre a 6.^a e a 8.^a semanas do desenvolvimento embrionário. O promotor deste gene liga-se a, pelo menos, três fatores de

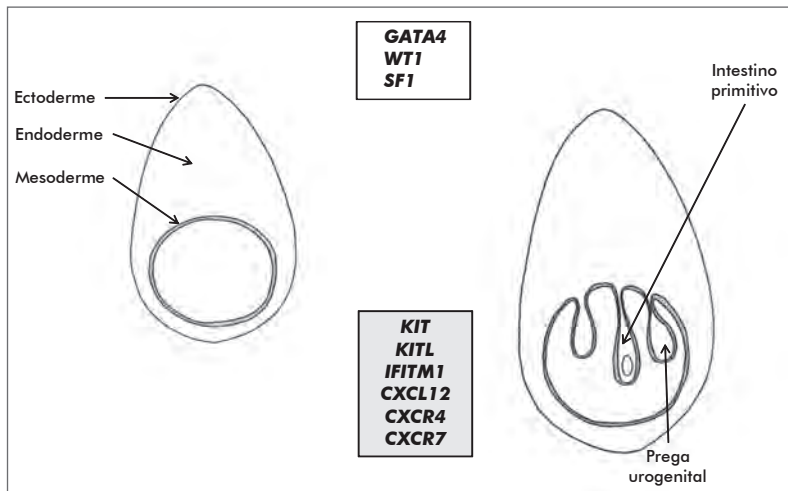


Figura 6.4 • Embrião entre a 6.^a e a 9.^a semanas de gestação. Fatores não sexuais determinantes da diferenciação da prega urogenital (caixa de fundo branco) e da proliferação e migração das células germinativas (caixa de fundo cinzento).

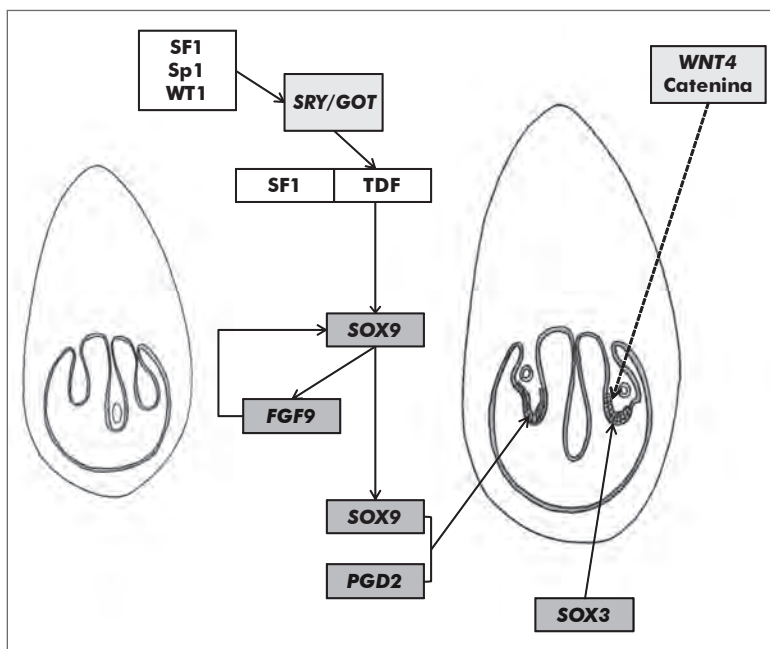


Figura 6.5 • Mecanismos da diferenciação da gónada primitiva. Diferenciação do epitélio celômico da mesoderme em células de Sertoli.

até um caso de mutação do recetor da LH, sem alterações neonatais e apenas atraso pubertário, o que sugere que a hCG atuou no recetor durante o desenvolvimento pré-natal, mas não a LH na puberdade. Os recetores são do tipo da adenilato ciclase. As células de Sertoli são normais e produzem hormona antimulleriana normal. As mutações do *ARX* e do *MAMLD1* anteriormente referidas causam defeitos primários das células intersticiais de Leydig^[1-4].

SÍNDROME DOS TESTÍCULOS EVANESCENTES

A anorquia bilateral ocorre em 1/20.000 recém-nascidos do sexo masculino e a forma unilateral em 1/500. Uma vez que as vias reprodutoras e os genitais externos são masculinos, os testículos devem ter existido e funcionado normalmente entre a 6-12 semanas de gestação e regredido posteriormente. As causas não se conhecem, mas admite-se o compromisso vascular do cordão espermático, devido a torsão ou trauma durante a migração embrionária. Deve ser realizada a prova do Pregnyl – 1.000-2.000 UI, 3 x/semana, durante 2 semanas –, em que a testosterona não sobe, ao contrário do que acontece na criptorquidia. Esta prova tem vindo em alguns centros a ser substituída pelos doseamentos da hormona antimulleriana e da inibina B. O tratamento, para além dos androgénios, consiste na colocação de próteses testiculares^[1-4].

DEFEITOS DA PRODUÇÃO DOS ANDROGÉNIOS

Nestes casos, a produção da hormona antimulleriana pelas células de Sertoli não está afetada, pelo que não se verifica o desenvolvimento das vias reprodutoras femininas. No entanto, também não se verifica o desenvolvimento das vias reprodutoras masculinas nem a diferenciação masculina dos genitais externos, e o indivíduo é fenotipicamente do sexo feminino, embora com testículos intra-abdominais e sem vias reprodutoras masculinas ou femininas. No entanto, dependendo da gravidade do defeito, as apresentações clínicas podem variar desde as formas mais graves, até à simples incompleta masculinização dos genitais externos com crip-

torquidia, micropénis e hipospadias, ou até mais tarde ao atraso pubertário. Todas estas situações são autossómicas recessivas. Naturalmente que, na maior parte dos casos, são situações de defeito simultâneo da síntese do cortisol e, portanto, de hiperplasia congénita da suprarrenal, uma vez que as enzimas mutadas são as mesmas. Nesses casos, tem de se fazer tratamento de substituição com glicocorticoides e mineralocorticoides; já os indivíduos 46XY com as formas mais graves têm de fazer gonadectomia, mas são “mulheres”, e os indivíduos 46XX têm de fazer a pílula para não terem ovários poliquísticos (**Figuras 6.12 e 6.13**)^[1-4,26-28].

Seguindo a via da biossíntese dos androgénios, podem ser considerados múltiplos defeitos:

- **Síndrome de Smith-Lemli-Opitz** – resulta de mutações do gene *DHCR7* no cromossoma 11q12-q13, que codifica a enzima 3β-hidroxiesterol Δ7-redutase, que, por sua vez, catalisa a última reação da síntese do colesterol a partir do acetilCoA. Como seria de esperar, é uma situação muito grave com múltiplos defeitos, como microcefalia, oligofrenia, micrognatia, malformações cardíacas, polidactilia, atraso de crescimento e, sob o ponto de vista gonádico, em indivíduos 46XY micropénis, hipospadias, criptorquidia. No entanto, o fenótipo é variável e estão descritas mais de 70 mutações. O diagnóstico faz-se pelo aumento dos níveis do dihidrocolesterol e redução dos níveis do colesterol. Os doentes são tratados com algum sucesso com a administração de colesterol e sinvastatina^[26-28];
- **Mutações da StAR**, ou seja, da *Steroidogenic Acute Regulatory Protein* que transporta o colesterol para dentro das mitocôndrias. Os doentes têm uma forma de hiperplasia congénita das suprarrenais, que é a hiperplasia congénita das suprarrenais lipoide (com acumulação de vesículas citoplásmicas ricas em colesterol) que é particularmente grave. No que diz respeito às células de Leydig, há um defeito marcado na síntese da testosterona, os testículos são intra-abdominais e os genitais externos femininos; embora haja regressão das estruturas derivadas do canal de

DOENÇAS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL – ANOMALIAS NÃO ENDÓCRINAS DO PRIMORDIUM UROGENITAL

Nas classificações clássicas existe o grupo das alterações dos genitais externos e das vias reprodutoras não dependentes de mecanismos hormonais^[1-4,7-10].

Trata-se de um grupo estranho, aparentemente de causa não endócrina. Suspeita-se destas situações quando não existe concordância das malformações, no sentido de não serem coerentes com eventuais defeitos endócrinos.

Convém recordar que o seio urogenital vai dar origem à bexiga nos dois sexos. Na mulher dá, além disso, origem à uretra e à porção inferior da vagina. No homem dá origem à uretra membranosa e à próstata. Não esquecer também de que o esboço primário dos genitais externos é constituído pela fenda urogenital rodeada pelas pregas uretrais, que se unem em cima no tubérculo genital, e que são rodeados externamente pelas tumefações lábio-escrotais^[1-4,7-10].

As principais situações incluem:

- Micropénis ou ausência de pénis (afalia), que pode fazer parte da síndrome de Robinow, devido a mutações do gene *ROR2*, da síndrome de Pallister-Hall, por mutações do *GLI3*, da síndrome de Opitz, por mutações do *MID1*, da síndrome mão-pé-genital, por mutações do gene *HOXA13*, da síndrome de Rieger tipo 1, por mutações do gene *PITX2*, ou da síndrome velocardiofacial por mutações do gene *TBX1*;
- Ausência congénita do canal deferente que se encontra na fibrose quística, por mutações do gene do canal transmembranar *CFTR*;
- Curiosamente, no sexo feminino só existe uma situação relevante, a síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, com atresia variável da vagina, útero e bexiga, que pode ser devida a múltiplas mutações do gene *WNT4*, do *HNF-1β* (neste caso, associado ao *MODY5*), do gene *TBX1* ou do gene *BBS6*.

CRIPTORQUIDIA

A não migração dos testículos durante o desenvolvimento embrionário e fetal da sua posição inicial intra-abdominal, através do canal inguinal, até à sua posição definitiva no escroto pode depender de defeitos do desenvolvimento embrionário da parede abdominal com volumosas hérnias inguinais, mas pode traduzir também gónadas defeituosas, com deficiente produção de testosterona e da *insulin-like* INSL3, também produzida pelas células intersticiais de Leydig, que induzem essa migração. Esta migração ocorre em duas fases: uma precoce entre a 8.^a-10.^a semanas, dependente da INSL3, e outra muito mais tardia, entre a 20.^a-24.^a semanas, dependente da testosterona^[1-4,40].

A estrutura-chave no controlo do processo é o *gubernaculum*, um ligamento embrionário que ancora o testículo e a crista urogenital até à região inguinal. Numa primeira fase, entre as 10-15 semanas de gestação, o *gubernaculum* alonga-se e arrasta o testículo até próximo da região inguinal. Numa segunda fase, que ocorre entre as 28-35 semanas de gestação, o *gubernaculum* migra através do canal inguinal até ao escroto. O *processus vaginalis* desenvolve-se como um divertículo peritoneal, dentro do qual o *gubernaculum* se alonga, criando o canal peritónio-vaginal, espaço pelo qual o testículo pode descer^[1-4,40].

A criptorquidia ocorre em 2-4% dos recém-nascidos do sexo masculino, mais frequentemente nos prematuros ou crianças pequenas para a idade gestacional, mas tende a autocorrigir-se nos primeiros 6 meses de vida, associada ao pico pós-natal de gonadotrofinas e testosterona. De facto, aos 3 meses a prevalência é de apenas 1%, e nesta altura tende a ser irreversível. Em 50-80% dos casos, existe uma hérnia inguinal associada por persistência do canal peritónio-vaginal, que é obrigatório identificar e laquear aquando da realização da orquidopexia^[1-4,40].

O testículo que não está presente no escroto com uma temperatura cerca de 2 °C mais baixas do que no resto do corpo tem uma espermatogénese deficiente (redução de células de Sertoli e células germinativas) muito precocemente nos primeiros anos de vida, e um risco aumentado

lentigens, defeitos de condução cardíaca no eletrocardiograma, hipertelorismo ocular, estenose pulmonar, genitais anormais, atraso de crescimento (*retarded growth*) e surdez (*deafness*). Parece que são mutações diferentes do mesmo gene da síndrome de Noonan;

- **Síndrome de Carpenter** – autossómica recessiva com obesidade, acrocefalia, craniosinostose e agenesia das mãos e dos pés;
- **Síndrome de Alström** – é uma das doenças mais raras que há, descrita só em 2007, de certa forma parecida com a síndrome de Bardet-Biedl. Resulta de mutações do gene *ALMS1* e caracteriza-se por obesidade desde a infância, amaurose por distrofia da retina, hipoacusia neurossensorial, diabetes tipo 2 com insulinoresistência e hipertrigliceridemia;
- **Síndrome de Björnstad** – devida a mutações do gene *BCSIL* e caracteriza-se por hipoacusia e anomalias do couro cabeludo;
- **Síndrome de Costello** – ou síndrome fácio-cutânea-esquelética (FCS), é caracterizada por baixa estatura, atraso mental e malformações cardíacas congénitas. Os doentes têm um aumento do risco de rabdomiossarcoma, neuroblastoma e neoplasia da bexiga. Resulta de mutações do gene *HRAS* no cromossoma 11, que é um proto-oncogene, e trata-se de mutações ativadoras;
- **Síndrome de Johnson-McMillan** – síndrome neuroectodérmica com surdez de condução e microtia;
- **Síndrome de Juberg-Marsidi** – parece que tem várias outras designações e, em alguns casos pelo menos, deriva de mutações do gene *ATRX* do cromossoma X, que se caracteriza por alfa-talassemia e atraso mental;
- **Síndrome de Woodhouse-Sakati** – provocada por mutações do gene *C2ORF37* no cromossoma 2 com transmissão autossómica recessiva. Caracteriza-se por atraso mental, alopecia, hipogonadismo, diabetes *mellitus* e uma síndrome extrapiramidal;
- **Síndrome de Rud** – parece ser autossómica recessiva, mas a base genética não está esclarecida. Caracteriza-se por atraso mental, epilepsia, infantilismo sexual, retinite pigmentada e ictiose congénita;

- **Ataxias cerebelosas** – o grupo altamente heterogéneo das ataxias cerebelosas congénitas pode incluir hipogonadismo hipergonadotrófico (síndrome de Marinesco-Sjögren, síndrome de Louis-Bar, também com ataxia-telangiectasia) ou hipogonadismo hipogonadotrófico, de que a mais conhecido é a síndrome de Boucher-Neuhauser, com transmissão autossómica recessiva e distrofia coriorretiniana, ou a síndrome de Gordon-Holmes, com nistagmo, ou a síndrome de Oliver-McFarlane, com degenerescência da retina. Nestes casos, o defeito parece ser hipofisário, uma vez que a resposta das gonadotrofinas à GnRH é subnormal ou ausente mesmo após *priming* com a administração pulsátil de GnRH.

Há uma síndrome frequente de hipogonadismo hipogonadotrófico congénito, por vezes associada a défice de hormona de crescimento, com sela turca e hipófise pequena, com haste pequena e com ectopia superior da neuro-hipófise, por vezes associada a traumatismo do parto, que se admite em relação a lesões traumáticas da vasculatura hipotálamo-hipofisária. No entanto, o facto de existirem alterações dos genitais sugere que o defeito é muito mais precoce e ocorre entre as 6.^a-12.^a semanas de gestação. As mutações dos genes *LHX4*, *OTX2*, *HESX1* e *SOX3* podem estar associadas à síndrome da interrupção da haste hipofisária e à ectopia da neuro-hipófise, sugerindo que estes genes desempenham um papel importante na migração neuronal (ectopia da neuro-hipófise) e na angiogénese (interrupção da haste hipofisária). No entanto, cada um deles justifica menos de 5% dos casos. Esta situação já foi referida em relação à patologia orgânica hipotálamo-hipofisária^[21].

Entre o défice isolado das gonadotrofinas, que referiremos na secção seguinte, os défices hipofisários múltiplos isolados ou combinados com outros defeitos da linha média, incluindo a displasia septo-ótica, em que esses defeitos hipofisários múltiplos coincidem com defeitos embrionários de outras estruturas da linha média como a microftalmia, a anosmia, a fenda palatina, o lábio leporino, a agenesia do corpo caloso e do septo pelúcido e até a holoprosencefalia, existem natu-

dos (chumbo, mercúrio e cádmio) continuam controversos e por demonstrar. O problema dos disruptores endócrinos, substâncias fundamentalmente com efeitos estrogénicos (xenoestrogénios), ou antiestrogénicos ou antiandrogénicos, como os bifenis policlorinados e os bifuranos, continua também por demonstrar nas condições reais, e mesmo a administração à mãe durante a gravidez do dietilestilbesterol, um potente estrogénio, no feto masculino não resulta em alterações significativas, nomeadamente da fertilidade posterior^[1-6,32-35]. Particularmente referidos têm sido os ftalatos, utilizados no fabrico de plásticos, com uma utilização quase ubiqüitária, de tal forma que são constantemente detetados na urina de todas as populações estudadas. Num subestudo recente do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (2011-2012) foram obtidos os doseamentos da testosterona e de 12 metabolitos urinários dos ftalatos em 2208 sujeitos (homens e mulheres). A excreção urinária de diversos metabolitos era particularmente elevada nas crianças, e nas mulheres adultas associava-se à redução dos níveis da testosterona (redução de 10-25%), enquanto nos homens adultos as relações não atingiam significado estatístico. Estes dados não consistentes mostram bem a dificuldade de extrair conclusões claras e inequívocas^[34];

- **Tabagismo** – têm sido sistematicamente referidas uma redução do número de espermatozoides, da sua motilidade e algumas alterações genéticas, mas os efeitos são *minor*, e as substâncias responsáveis de entre as múltiplas do fumo do tabaco continuam por identificar, sendo referida nomeadamente a acroleína. No entanto, o tabagismo é um fator negativo preditivo reconhecido nas técnicas de reprodução medicamente assistida^[1-6,32,36]. Naturalmente que o tabagismo tem múltiplas consequências deletérias na gravidez e no feto, que persistem, neste último caso, na vida adulta. Apenas na função reprodutora e no sexo masculino têm sido referidos um aumento da incidência de criptorquidia e hipospadias (eventualmente em relação com o baixo peso ao nascer

habitual no tabagismo), uma redução da distância anogenital, uma puberdade mais precoce com redução da estatura final, e na idade adulta uma redução do tamanho dos testículos e, como referido, uma redução do número e da qualidade dos espermatozoides. Os mecanismos destas associações que sugerem uma deficiente ação dos androgénios *in utero*, em relação com a exposição tabágica, permanecem por esclarecer;

- **Álcool e drogas recreativas** – o álcool é um tóxico direto da função testicular, como já foi referido, além de provocar doença hepática e estar associado à desnutrição. A marijuana, cocaína e opiáceos, incluindo a metadona, pelas vias opioides centrais inibem a síntese e secreção da GnRH e das gonadotrofinas^[1-6,32];
- **Radiações eletromagnéticas** – estamos a referir-nos às radiações eletromagnéticas medidas em Teslas (T) resultantes do funcionamento dos sistemas elétricos, sendo particularmente nocivas as de elevada intensidade (>10 mT) e as de baixa frequência (50-60 Hz), que não parecem ser frequentes. No entanto, elas poderiam ocorrer com o uso dos telemóveis, mas não existem dados consistentes, os efeitos são *minor* e os resultados derivam sobretudo da experimentação animal, dificilmente extrapoláveis para a espécie humana^[1-6,32];
- Finalmente, todos os **fármacos que suprimam as gonadotrofinas** – androgénios, estrogénios, progestagénios, glicocorticoides, que obviamente suprimem a espermatogénese, mesmo que não provoquem hipogonadismo clínico. Incluem-se, claro, os esteroides anabolisantes^[1-6,32];
- Curiosamente, os **banhos de água muito quente** repetidos e prolongados também parecem suprimir a espermatogénese de forma temporária^[32].

Um outro aspeto desta toxicidade ambiental diz respeito à oncobiologia, uma vez que a incidência de tumores testiculares de células germinativas tem aumentado muito em diversos países nas últimas décadas. Os efeitos poderiam ocorrer durante o desenvolvimento embrionário,

Tabela 10.2 • Estadiamento dos tumores testiculares. Union for International Cancer Control (UICC)/ American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCC).

Estádio clínico	T	N	M	S
0	ITGCN – Intratubular germ cell neoplasia	0	0	SX – AFP, hCG, DHL – não disponíveis
IA	T1 – Testículo, epidídimo, albugínea sem invasão linfovascular	0	0	S0 – AFP, hCG, DHL – normais
IB	T2 – Túnica vaginal ou invasão linfovascular	0	0	S1 – AFP <1.000 ng/mL, hCG <5.000 IU/L, DHL <1,5 x N
IC	T3 – Cordão espermático ou T4 – escroto	0	0	S2 – AFP <10.000 ng/mL, hCG <50.000 IU/L, DHL <10 x N
IIA	Qualquer	N1 <2 cm	0	S3 – AFP >10.000 ng/mL, hCG >5.000 IU/L, DHL >1,5 x N
IIB	Qualquer	N2 2-5 cm	0	–
IIC	Qualquer	N3 > 5 cm	0	–
IIIA (S0, S1) ou IIIB (2)	Qualquer	Qualquer	M1a – Gânglios linfáticos não regionais	–
IIIB	Qualquer	Qualquer	M1b – Metástases não ganglionares	–
	Primário extratesticular (mediastino ou retroperitoneu)	–	–	–

Estratificação de risco:

- Seminoma:
 - Baixo risco – qualquer T, qualquer N, M0 ou M1a, qualquer S
 - Risco intermédio – qualquer T, qualquer N, M1b, qualquer S
- Não seminoma – células germinativas:
 - Baixo risco – qualquer T, qualquer N, M0 ou M1a, S0 ou S1
 - Risco intermédio – qualquer T, qualquer N, M1a, S2
 - Alto risco – qualquer T, qualquer N, M1a, S3
- Baixo risco – cura >90%
- Risco intermédio – cura >75%
- Risco alto – cura >50%

Tx, Nx, Mx ou Sx – indica que o tumor primário (T), os gânglios linfáticos regionais (N), as metástases à distância (M) ou os marcadores tumorais (S) não puderam ser avaliados.

maior nível de morbidade associado à terapêutica, com vista a atingir os elevados níveis de cura possíveis nesta neoplasia^[1-5,11-14,21-23] (**Figura 10.3**).

O tratamento passa pela orquidectomia (remoção do testículo e cordão espermático até ao nível do anel inguinal interno) e eventualmente pela exploração e ressecção ganglionar pélvi-

ca e retroperitoneal – hoje dia menos utilizada por exigir elevada perícia técnica e ter o risco de resultar em ejaculação retrógrada – que pode ter de ser bilateral se houver evidência de tumor bilateral, o que é frequente nos casos de disgenesia gonádica ou criptorquidia. Prefere-se a abordagem por via inguinal, em detrimento da abordagem por via escrotal, na medida em que

ou a dutasterida (Avodart®, Duagen®), inibidor das duas formas, 1 e 2, que impede a conversão local da testosterona no androgénio mais potente que é a dihidrotestosterona (com redução dos níveis séricos, que não intraprostáticos, de 70% e 95%, respetivamente). Estes fármacos, que reduzem o tamanho da próstata (até 30%) e os níveis do PSA (até 50%), só produzem melhoria clínica dos sintomas ao fim de 3-6 meses. Os efeitos secundários da privação dos androgénios, como diminuição da libido, disfunção sexual erétil (DSE), afrontamentos, ginecomastia, anemia, hipertrigliceridemia, insulinoresistência, são expectáveis, mais relevantes na utilização dos inibidores das duas formas da enzima e reversíveis. A utilização destes agentes interfere, de certa forma, com o processo básico, diminuindo a necessidade de posterior cirurgia^[1,3,5,14,15].

Em alternativa, sobretudo no caso de próstatas muito grandes, com grandes aumentos do PSA, com elevados resíduos pós-miccionais, reduções do fluxo avaliados por urofluxometria (<10 mL/segundo) ou obstrução com dilatação dos ureteres, resta a terapêutica cirúrgica. O tratamento cirúrgico, hoje em dia, consiste quase exclusivamente na ressecção prostática transuretral (*transurethral resection of the prostate* – TURP), em oposição à anterior cirurgia aberta, suprapúbica ou retropúbica, que tem mais frequentemente hemorragias e que se reserva para próstatas muito aumentadas (>70 cc), embora existam métodos alternativos de destruição do tecido prostático minimamente invasivos, como a ablação transuretral por agulha (*transurethral needle ablation* – TUNA), ou térmica (*transurethral microwave thermotherapy* – TUMT), ou com laser (*transurethral holmium laser ablation of the prostate* – HoLAP), em geral, com piores resultados e recidivas mais frequentes. De facto, os melhores resultados em termos de sintomas ainda são as cirurgias abertas, mas naturalmente com muito mais efeitos secundários, nomeadamente a DSE, em 80% dos casos após a cirurgia aberta, contra 40% na ressecção transuretral^[1,3,5].

CARCINOMA DA PRÓSTATA

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A probabilidade de um homem vir a ter um diagnóstico de carcinoma da próstata (adenocarcinoma na quase totalidade dos casos) ao longo da vida é de 17%, ou seja, um em cada 6. A incidência de carcinoma da próstata é de, aproximadamente, 0,2%/ano na população masculina, mas a sobrevida ao fim de 5 anos é de cerca de 99% e a mortalidade anual de 0,02%. Mais de 99% dos carcinomas da próstata ocorrem depois dos 50 anos de idade, e a idade média do diagnóstico é de 70 anos^[1,2,4,6,7].

Autópsias realizadas em homens que morreram por outras causas revelam que cerca de 30% dos indivíduos na terceira década da vida e 40% dos que se encontram na quarta década têm carcinoma prostático, habitualmente muito pequeno e não diagnosticado. Dado que o cancro da próstata provoca a morte de 3% dos homens caucasianos, apenas uma pequena percentagem dos indivíduos com o tumor não diagnosticado seria afetado pela lesão. Ninguém sabe ainda identificar os homens que pertencem a este subgrupo. Sem este conhecimento, o rastreio agressivo serve principalmente para aumentar o número de tumores sem significado clínico que é tratado^[1,2,4,6,7].

Têm-se defrontado duas tendências filosóficas a este respeito: abandonar o rastreio, para evitar causar danos, dado que não sabemos quais as lesões com significado clínico, ou advogar o rastreio universal, sob a premissa de que os médicos devem fazer sempre tudo o que é possível. Muitos médicos procuram uma posição entre estes dois extremos^[1,2,4,6,7].

Na realidade, existe a teoria de que muitos cancros com um volume <0,5 mL permanecem pequenos e não comportam qualquer risco. Baseados nesta hipótese, os patologistas e os urologistas estão a optar, com uma frequência cada vez maior, pela vigilância, em detrimento do tratamento, quando apenas uma pequena secção do fragmento colhido com agulha revela aglomerados de células cancerosas. No entanto, todos os cancros de grandes dimensões já foram pequenos^[1,2,4,6,7].

Perturbações do Comportamento Sexual

João Martin Martins, António Pedro Pinto de Carvalho, Paula Câmara,
Maria João Fagundes

DADOS NORMATIVOS DO COMPORTAMENTO SEXUAL*

A sexualidade humana é o último tabu, rodeada de mitos e preconceitos religiosos, políticos e sociais, mas também médicos e psicológicos. É também o último reduto da intimidade humana.

Vale a pena reler e aprender a sedução e a variabilidade do comportamento sexual humano com o *Kama Sutra*, de há quase dois mil anos, com o *Decameron*, de Boccaccio, na Idade Média, com a “Ilha dos Amores”, de Camões, no dealbar do Renascimento, com o Marquês de Sade, no Iluminismo, com alguns livros recentes de Philip Roth ou, de uma forma mais extrema, de Jean Genet. O conhecimento científico do tema é redescoberto por Freud, sofrendo na altura uma reviravolta fantástica, enquanto mais modernamente Kinsey e depois Masters & Johnson fornecem-nos alguns dados descritivos e normativos relevantes.

Talvez que o último estudo científico de larga escala seja o *The Social Organization of Sexuality*, da Universidade de Chicago, na última década do século xx^[1].

Esse estudo corresponde a um inquérito de autopreenchimento de âmbito nacional a adultos, realizado em 1992, nos EUA, conduzido por instituições académicas reputadas e envolvendo 20.000 inquiridos, com respostas em cerca de 80% dos casos. Surge quando a epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) caminhava para o seu apogeu e tinha um dramatismo e uma estigmatização que hoje parecem quase esquecidos. No sentido que agora nos in-

teressa, alguns dados podem ser considerados como tendo significado normativo do comportamento sexual humano, necessário para entender as disfunções/patologias (**Tabela 12.1**).

Considerando as relações sexuais partilhadas, 10% dos homens e 14% das mulheres nunca tinham tido no último ano, enquanto 37% dos homens e 33% das mulheres tinham duas ou mais vezes por semana; de facto, a frequência média era de 7 x/mês nos homens e 6 x/mês nas mulheres. A duração das relações sexuais considerando o último acontecimento era de 15 minutos ou menos em 11% dos homens e 15% das mulheres e de 1 hora ou mais em 20% dos homens e 15% das mulheres. Tinham realizado sexo oral no último evento 27% dos homens e 19% das mulheres e tinham recebido sexo oral no último evento 28% dos homens e 20% das mulheres. Já tinham realizado sexo anal 26% dos homens (ativo) e 20% das mulheres (passivo). Quanto ao orgasmo, 75% dos homens e 29% das mulheres tinham sempre orgasmo nas relações sexuais partilhadas e 47% dos homens e 41% das mulheres estavam fisicamente satisfeitos com o parceiro. Quanto às modalidades sexuais, as mais praticadas eram o coito (84% dos homens e 77% das mulheres), receber sexo oral (45% dos homens e 29% das mulheres), dar sexo oral (34% dos homens e 17% das mulheres), receber estimulação anal (6% dos homens e 4% das mulheres) e sexo de grupo (13% dos homens e 1% das mulheres). O número de parceiros sexuais no último ano era de 0 em 10% dos homens e 14% das mulheres ou de 1 em 67% dos homens e 75% das mulheres, de longe o mais frequente^[1].

* Normativo, em sentido apenas estatístico.

eventualmente venham a ser necessários mais tarde se a prótese for removida, porque a colocação da mesma resulta, em geral, na destruição dos corpos cavernosos. Aparentemente, em relação aos dispositivos disponíveis comercialmente, no momento não existe contraindicação para a realização de ressonâncias^[13-17,32-35].

A terapêutica genética poderia aproveitar algumas circunstâncias vantajosas, desde a localização do pénis, até ao facto de que o músculo cavernoso é um sincício; têm sido utilizados adenovírus com o gene da NOSce ou do VEDGF. Também tem sido tentada a terapêutica com células estaminais^[13-17,32-35].

EJACULAÇÃO PRECOCE/ PREMATURA

A ejaculação precoce, com uma prevalência estimada de 21% nos homens entre os 18-59 anos de idade, é considerada a perturbação sexual mais frequente no homem. Curiosamente, não existia até muito recentemente qualquer terapêutica farmacológica aprovada com esta utilização^[13-17,44-47].

Define-se como a incapacidade de atrasar a ejaculação mais do que 2 minutos após a penetração ou de forma funcional, até que o parceiro atinga o orgasmo, em, pelo menos, metade das vezes, excluindo outras perturbações (o tempo de latência considerado “normal” é de 2-10 minutos). Os elementos fundamentais da definição operacional são precisamente: 1) ejaculação rápida (<2 minutos); 2) incapacidade de controlar o momento da ejaculação; 3) menor prazer sexual; e 4) insatisfação do próprio ou parceiro(a) com stress da relação. Sendo um problema do controlo voluntário da ejaculação, será quase sempre uma disfunção sexual psicogénica relacionada com a ansiedade da performance. O diagnóstico depende apenas da descrição do doente, eventualmente complementada pela do parceiro, sendo importante distinguir e/ou excluir outras perturbações sexuais. A base fisiopatológica desta perturbação permanece por esclarecer, tendo sido sobretudo referidas quer a hipersensibilidade peniana, sugerida por alguns estudos com potenciais evocados somatossensoriais, quer alterações das vias serotoninérgicas,

sugeridas pelos dados da farmacologia^[13-17,44-47].

No entanto, a ejaculação precoce deve ser caracterizada, sendo a distinção fundamental entre as formas primárias, presentes desde sempre, eventualmente de base biológica, que poderão corresponder a 2-5% dos casos, e as formas secundárias ou adquiridas, que podem ser constantes ou episódicas e relacionadas com a parceira ou situações particulares. Finalmente, devem ser caracterizadas outras perturbações sexuais presentes, que, nesse caso, devem ser tratadas em primeiro lugar, porque isso resolve muitas vezes, por si só, o problema. Em si mesma não necessita de qualquer avaliação analítica ou complementar adicional; no entanto, pode ser objetivada pelo tempo de latência da ejaculação intravaginal. Tem sido associada à prostatite, hipertiroidismo e a alguns protocolos de destoxificação^[13-17,44-47].

Master & Johnson utilizavam o “truque” de apertar a glândula ao nível do freio, o que diminuía ligeiramente a ereção e a urgência da ejaculação. Mais modernamente, prefere-se a terapêutica farmacológica, embora esta seja essencialmente empírica^[13-17,44-47].

A terapêutica farmacológica mais utilizada consiste nos antidepressivos do tipo dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina, sendo este efeito um dado da observação empírica, embora comprovado em estudos randomizados contra placebo e com dupla ocultação. Em particular, alguns deles, como o citalopram (Citalopram®) e a fluvoxamina (Fluvoxamina®, Dumyrox®), não têm este efeito, pelo que são até preferíveis em doentes deprimidos em que não se pretende alterar a função sexual. O mais usado é provavelmente a paroxetina (Paroxetina®, Paxetil®, Seroxat®, entre outros), que se utiliza de forma contínua, em geral, 20 mg/dia, ou de forma esporádica 20 mg 3-4 horas antes das relações sexuais. Em alternativa, a fluoxetina (Fluoxetina®, Prozac®, Digassim®, Psipax®, entre outros), da mesma forma 20 mg/dia ou 20 mg 3-4 horas antes das relações sexuais, a sertralina (Sertralina®, Zoloft® entre outros), em geral, 25-50 mg/dia ou 50 mg 4-8 horas antes das relações sexuais, ou até os inibidores não seletivos, como a clomipramina (Anafranil®), 25-50 mg/dia ou 25 mg 4-24 horas antes das relações.

Intervenção Psicológica nas Perturbações do Comportamento Sexual

Paula Câmara, Maria João Fagundes

A EXPERIÊNCIA DA PSICOLOGIA NUMA EQUIPA MULTIDISCIPLINAR DE ANDROLOGIA

Além da perspetiva médica, gostaríamos de fazer uma breve abordagem da perspetiva e intervenção psicológicas das disfunções sexuais, bem como das doenças endócrinas, o que constitui a base do nosso trabalho numa equipa multidisciplinar de Andrologia.

Na nossa prática clínica, os doentes (optámos pela designação “doentes” dado que, neste contexto específico, nos parece que é a que melhor expressa a totalidade da população, bem como o sofrimento físico e emocional daqueles que nos procuram) são encaminhados para a triagem da consulta de Psicologia, após observação e diagnóstico médicos, onde se avaliam e distinguem as causas ou intercorrências orgânicas.

É nesta consulta de triagem de Psicologia que se decide se há indicação para a inclusão na consulta ou se se deve proceder ao encaminhamento do doente para outra consulta de especialidade, nomeadamente a de Sexologia (por exemplo, no caso das perturbações parafilias e da disforia de género, que não serão abordadas aqui).

A pessoa com disfunção sexual vivencia alterações clinicamente significativas da sua capacidade de resposta sexual e/ou do sentimento de prazer.

É de salientar que uma pessoa pode ter várias disfunções sexuais em simultâneo e que o diagnóstico de disfunção sexual requer a exclusão de problemas que são melhor explicados por uma perturbação mental não sexual, pelos efeitos de substâncias (drogas, medicamentos), por condições médicas, por dificuldades relacionais e/ou estimulação sexual inadequada. Deve-se ter sempre presente que insatisfação é diferente de perturbação.

De acordo com o DSM-5^[1], as **disfunções sexuais** classificam-se em:

- Ejaculação retardada;
- Disfunção erétil;
- Perturbação do orgasmo feminino;
- Perturbação da excitação sexual feminina;
- Perturbação da dor genitopélvica/penetração;
- Perturbação do desejo hipotativo masculino;
- Ejaculação prematura/precoce;
- Disfunção sexual induzida por substâncias;
- Disfunções sexuais com outra especificação e disfunções sexuais não especificadas.

O **início das queixas de disfunção sexual** deve ser identificado, uma vez que pode sugerir diferentes etiologias e intervenções. De acordo com o início das queixas, utilizam-se as designações ou subtipos que passamos a descrever.

Ao longo da vida (desde o início da atividade sexual), a **queixa** pode ser **adquirida** (surgimento após um período de funcionamento considerado normal), **generalizada** (não se limita a estimulações, parceiros ou situações específicas) e **situacional** (ocorre com parceiros, situações, ou estimulações específicas).

Além do despiste do surgimento das dificuldades (já descrito), é também necessário especificar a **gravidade das queixas** de mal-estar atuais, que podem ser **ligeiras, moderadas ou graves, e clarificar** se são devidas a fatores psicológicos ou fatores combinados.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde^[2], “a sexualidade é um estado de bem-estar físico, mental e social em relação à sexualidade. Exige uma abordagem positiva e de respeito pela sexualidade e relações sexuais, bem como a possibilidade de ter experiências sexuais agradáveis e seguras, livre de coerção, discriminação e violência.”.

O constructo/conceito de sexualidade tem uma evidente variabilidade ao longo da História e nas diferentes sociedades e culturas.

Como salienta Nobre^[3], as próprias conceções de normalidade/patologia sexual têm

alinhados no plano equatorial da célula e identificação do primeiro corpo polar já expulso e que está localizado entre a membrana vitelina e a zona pelúcida. Com os protocolos habituais da estimulação hormonal do ovário, mais de 85% dos oócitos recolhidos estão, de facto, nesta fase;

- A ativação do oócito para reiniciar a segunda divisão meiótica depende de fatores derivados do citoplasma do espermatozoide, sendo que a não ativação do oócito é precisamente a principal causa da falência deste método;
- A fusão do núcleo do espermatozoide e do oócito ocorre cerca de 7 horas depois^[4,12-14,18,19].

A ICSI é altamente eficaz (60-70%) e praticamente não depende da qualidade do esperma, ultrapassando a maior parte das situações de infertilidade masculina, desde que haja um número mínimo de espermatozoides viáveis, mesmo que imóveis, sendo a vitalidade confirmada pela dilatação do espermatozoide numa solução hipotónica ou pela estimulação da motilidade com a pentoxifilina. Não depende dos parâmetros do espermograma: número de espermatozoides, morfologia, motilidade ou reação de capacitação. É eficaz até nas situações anteriormente referidas de globozoospermia ou nas diversas situações das síndromes dos cílios imóveis. É naturalmente eficaz com espermatozoides criopreservados, mesmo que a qualidade do esperma não seja ótima. No entanto, a eficácia é menor com espermatozoides obtidos por biópsia testicular. Os principais fatores de prognóstico parecem ser a idade da mãe e a qualidade dos oócitos obtidos nos protocolos de estimulação hormonal dos ovários, que, em grande parte, determinam a ativação ou não dos oócitos após a injeção^[4,12-14,20,21].

Como referimos, a ICSI tornou, em muitos casos, desnecessária a doação do esperma, que, hoje em dia, quase só se limita aos casos de azoospermia absoluta, mesmo na biópsia testicular, ou à presença no homem de doenças transmitidas geneticamente.

O sucesso dos métodos de fertilização *in vitro* é muito elevado. A FIV requer, pelo menos, 2 milhões de espermatozoides, mais de 5% com morfologia normal e mais de 5% com motili-

dade normal, enquanto a ICSI requer um único espermatozoide por oócito. Os espermatozoides são selecionados pela morfologia e motilidade, ou a vitalidade é testada estimulando a motilidade com a pentoxifilina ou em soro hipotónico. O grau de sucesso de fertilização com a FIV ou ICSI é da ordem dos 60% às 48 horas. O grau de sucesso de gravidez às 6 semanas de gestação é de 30-40%. Os nascimentos ocorrem em até 50% dos casos à primeira tentativa e em até 80% dos casos à terceira tentativa^[4,12-14,20,21].

FERTILIZAÇÃO *IN VIVO*

Uma vez que se admite que as condições para a fertilização são normalmente ótimas no ambiente uterino, e que este não é totalmente reproduzido pelos meios de cultura da fertilização *in vitro*, uma variante é a transferência intratubária dos gametas (*gamete intrafallopian transfer* – GIFT), em que os oócitos são da mesma forma colhidos por laparoscopia após estimulação hormonal do ovário, mas são depois transferidos com os espermatozoides, ainda durante a mesma laparoscopia/celioscopia. Esta técnica é atualmente pouca utilizada, sendo preferida a FIV ou a ICSI. Aliás, uma variante dessa técnica com o mesmo racional é a transferência intratubária dos zigotos (*zygote intrafallopian transfer* – ZIFT), que requer, contudo, duas intervenções cirúrgicas em 2 dias sucessivos^[4,12-14].

A taxa de sucesso é de 10-25%/mês/ciclo para os primeiros 4-6 meses e depois 5-10%/ciclo, bastante inferior, como vimos, aos métodos de fertilização *in vitro*^[4,12-14,20,21].

TRANSFERÊNCIA DOS EMBRIÕES

Um ou dois embriões são então transferidos para a cavidade uterina, em geral, aos 2 dias (48 horas), quando tem quatro ou oito células, isto é, mórula (2-3 dias), ou já está na fase de blastócito (5-6 dias), e criopreservando-se os restantes embriões. Essa transferência é feita diretamente na cavidade uterina com um cateter, de preferência sob controlo ecográfico e, após um breve período de tempo de 10-15 minutos, a doente pode levantar-se e abandonar o hospital. O procedimento pode ser difícil, se houver obs-

LEGISLAÇÃO DA PROcriação MEDICAMENTE ASSISTIDA E DA INVESTIGAÇÃO SOBRE AS CÉLULAS ESTAMINAIS NOS PAÍSES MEMBROS DA UNIÃO EUROPEIA

Uma importante área da Medicina é, sem dúvida, a área de reprodução/procriação medicamente assistida. Procurámos documentar-nos acerca da legislação que se encontra em vigor em dois dos países da UE relativamente à PMA e investigação em embriões humanos, a fim de compararmos as diferenças entre eles^[24]: a Áustria, com uma legislação mais conservadora, e a Bélgica, com uma legislação mais aberta.

Dos 28 países que formam a UE, prevalece, quanto a estas atividades clínicas, um vazio legal, colmatado, apesar de tudo, com algumas leis gerais, indicações éticas e certas *guidelines* que passamos a referir:

- Na Áustria, a lei da PMA é muito restritiva, só permite o acesso aos procedimentos da PMA a pessoas casadas ou a casais heterossexuais com uma relação estável. É proibida qualquer forma de doação de óvulos. A doação de esperma é proibida a mulheres solteiras ou a casais de lésbicas. A possibilidade de recorrer a FIV é reservada a casais heterossexuais, casados ou que vivam juntos e tenham uma relação estável, usando necessariamente os seus gametas. A mãe de um bebé que resulte da FIV é a mulher que leva a cabo a gravidez, rejeitando-se qualquer recurso a "barriga de aluguer". O ato da medicina reprodutiva não permite o uso de embriões humanos para investigação. Toda a legislação faz apelo às implicações éticas envolvidas, procurando sempre o melhor interesse da criança que vai nascer. O Estado considera que não é obrigado a autorizar qualquer procedimento que diga respeito ao desejo de procriação. A legislação austríaca foi criada com o propósito de evitar a criação de relações pessoais pouco usuais ou fora do comum, por exemplo, uma criança com duas mães biológicas. Este país procura, desta forma, evitar a exploração e a humilha-

ção das mulheres, especialmente daquelas que provêm de meios socioeconomicamente desfavorecidos que podem ser levadas a doar óvulos a mulheres inférteis. No que respeita à investigação em embriões humanos, é proibido o uso de embriões para qualquer propósito que não seja a PMA. A clonagem ou reprodução terapêuticas são proibidas.

- Na Bélgica, os procedimentos da PMA são regulados por duas leis, uma relativa à PMA e ao destino dos embriões supranumerários e dos gametas e a outra referente à investigação de embriões *in vitro*. A Bélgica tem uma legislação bastante tolerante no campo da PMA. Os embriões que não chegam a ser implantados podem ser criopreservados durante 5 anos, sendo mesmo possível uma extensão desse período tendo em vista uma futura inseminação medicamente assistida. Se os embriões criopreservados não forem implantados dentro dos limites de tempo previstos, podem ser destruídos, usados para fins científicos ou doados. Os pais que recorrem à PMA têm de assinar um consentimento informado quanto ao uso de embriões excedentários. A implantação *post-mortem* de embriões criopreservados é permitida entre 6 meses a 2 anos depois da morte do progenitor. A doação de embriões é permitida, mas a sua venda é proibida. A seleção de embriões baseada no sexo do mesmo só é permitida com vista a evitar doenças *sex-linked*. A investigação de embriões *in vitro* pode ser praticada apenas com fins terapêuticos ou para prevenir uma doença. Na Bélgica, a clonagem é proibida.

Verifica-se, portanto, que há uma grande divergência na legislação relativa à PMA nos diferentes países da União Europeia^[24].

ÉTICA MÉDICA

O exercício da Medicina requer uma ética específica, com obrigações, direitos e responsabilidades. A prática profissional é norteada por uma deontologia, tendo em conta a sociedade, as leis e a moral vigente. Nos atos médicos e decisões clínicas, nos tratamentos a que nos temos vindo a referir, o desrespeito pelas regras do

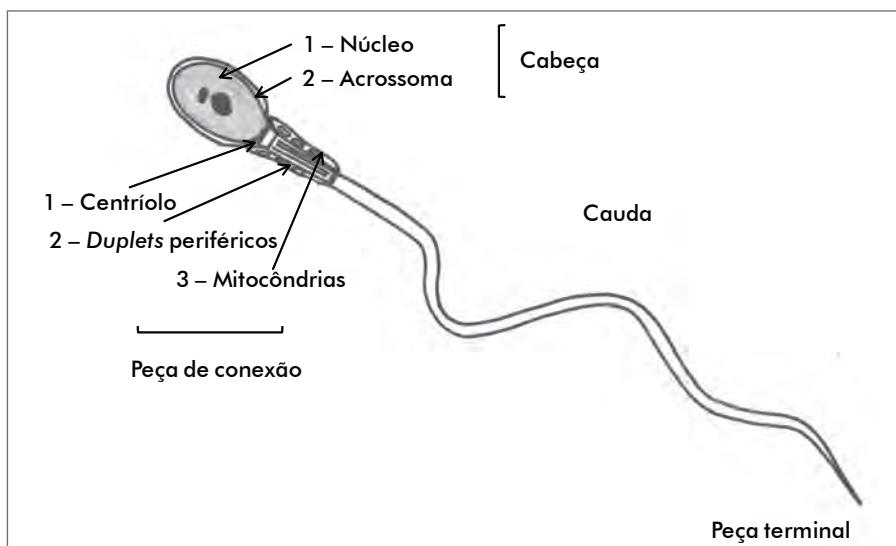


Figura 18.2 • Espermatozoide.

espermatozoides e as células de Sertoli e em que intervêm diversas enzimas, como a cinase da integrina- $\beta 1$ ^[1,2,5-10].

Os espermatozoides têm cerca de 60 μ de comprimento, com uma cabeça que mede 4 x 3 μ . São formados por uma cabeça contendo a vesícula acrossômica e o núcleo. Inserido no núcleo encontra-se o par de centríolos centrais, que forma a peça de conexão (colo) e de que derivam o par de microtúbulos central e os nove pares de microtúbulos periféricos, envolvidos por múltiplas mitocôndrias (peça intermédia curta 7 μ) que desaparecem na peça principal longa de 40 μ e na peça terminal curta de 5 μ ^[1,2,5-8].

O processo da espermatogénese ocorre focalmente em zonas em que se verifica todo o processo da espermatogénese, desde as células Ap até aos espermatozoides libertos no lúmen. Esses focos repetem-se seriadamente ao longo dos túbulos seminíferos, de forma progressivamente mais avançada, ou seja, sucessivos locais têm o processo sucessivamente mais avançado, constituindo a “onda da espermatogénese” ao longo dos túbulos seminíferos, que em algumas espécies que não a humana tem uma distribuição muito regular^[1,2,5-8].

A passagem das células germinativas de um para o outro compartimento (basal e adluminal) do epitélio das células de Sertoli é um processo

particularmente complexo, que requer a abertura e o encerramento das ligações intercelulares das células de Sertoli e o movimento adluminal das células germinativas. No compartimento basal encontram-se as espermatogónias e os espermátocitos primários e no compartimento adluminal os espermátocitos secundários, as espermátides e os espermatozoides. Cada um destes compartimentos apresenta uma composição química própria necessária para a espermatogénese^[11,12].

TRANSPORTE E MATURAÇÃO DOS ESPERMATOZOIDES

O processo final de maturação dos espermatozoides ocorre no epidídimo e no aparelho reprodutor feminino, num ambiente especial que permite a sobrevivência dos espermatozoides até 2 semanas. No entanto, este processo pode ser, pelo menos parcialmente, ultrapassado, na medida em que as modernas técnicas de procriação medicamente assistida permitem a fertilização de espermatozoides obtidos diretamente do testículo, embora com muito menor taxa de fertilidade e sobretudo de gravidez do que em relação a espermatozoides obtidos das porções mais distais do epidídimo. É igualmente necessário ter presente o comprimento extremamente longo das vias reprodutoras masculinas (epidídimo cerca de 6 m)

forma consistente, que a testosterona tem efeitos ansiolíticos, que parecem ser mediados pela dihidrotestosterona (um androgénio não aromatizável em estrogénios) ou pelos metabolitos da mesma, como o 3-androstenediol, e que poderá eventualmente ser mediada pelo sistema gaba-minérgico. Da mesma forma, têm sido verificados efeitos antidepressivos e efeitos no sistema serotoninérgico^[7,8].

DESENVOLVIMENTO PUBERTÁRIO

Durante a puberdade a testosterona produzida em quantidades crescentes pelo testículo é fundamental para o pico do crescimento axial (“salto pubertário”): a testosterona potencia a secreção e a ação da hormona de crescimento, enquanto a testosterona após prévia conversão em estradiol determina o encerramento das cartilagens de conjugação e determina a altura final. Como sabemos, o crescimento nesta fase é sobretudo do segmento superior. A testosterona é ainda responsável neste período pelo aumento da massa muscular (efeito direto da testosterona, e não da DHT ou do estradiol), pelo alargamento da cintura escapular em relação à cintura pélvica, pelo aumento do crescimento linear do osso (efeito dependente da testosterona), pelo aumento da densidade mineral óssea (efeito da testosterona, que aumenta a formação, e do estradiol, que inibe a reabsorção), pela distribuição preferencial da gordura corporal no segmento superior e no compartimento intra-abdominal, pelo aumento da tonalidade da voz (aumento do crescimento da laringe e da espessura das cordas vocais), pela ressecção temporal da linha de implantação do couro cabeludo, após prévia transformação em dihidrotestosterona na unidade pilossebácea, e pela pilosidade nas áreas androgénio-dependentes, isto é, lábio superior (bigode), mento (barba), tronco, linha média abdominal, púbis em escudo (*escutcheon*), períneo, nádegas e coxas (efeito da dihidrotestosterona produzida localmente pela 5-alfa-redutase 1), com simultâneo aumento da produção de sebo^[1-3,9-11].

ESPERMATOGÉNESE

A testosterona é fundamental para a espermatogénese e, de facto, as células de Sertoli desenvolvem uma barreira hematotesticular que mantém elevadas concentrações locais de testosterona e segregam uma proteína, a proteína de ligação aos androgénios, que mantém elevadas concentrações de testosterona no compartimento dos túbulos seminíferos em que ocorre a espermatogénese. De facto, a presença de espermatogénese significa necessariamente níveis adequados de testosterona, sendo que qualquer hipogonadismo tem como primeira consequência a oligozoospermia. Estes efeitos não podem ser obtidos pela administração sistémica da testosterona, já que necessitariam de doses extremamente elevadas, com toxicidade significativa^[1-3,12].

COMPORTAMENTO SEXUAL

Durante a vida adulta a testosterona parece ser fundamental para a libido, embora o desejo sexual seja afetado por muitos fatores, e em menor grau para a manutenção da potência sexual. Isto significa que são necessários níveis mínimos de testosterona para manter a potência sexual (efeitos da testosterona nos níveis da síntese do monóxido de azoto (NOS) nos corpos cavernosos), ao passo que níveis maiores são necessários para manter a libido. Deste modo, a diminuição da libido é um sinal precoce do hipogonadismo enquanto a disfunção sexual erétil como resultado do hipogonadismo só ocorre nas formas mais graves^[1-3,7,13].

EFEITOS METABÓLICOS E SISTÉMICOS

A testosterona por si ou após prévia conversão em dihidrotestosterona ou estradiol apresenta uma multiplicidade de efeitos sistémicos (**Quadro 20.1**):

- Aumento da eritropoiese (efeito da testosterona);
- Aumento dos níveis tensionais, eventualmente dependentes do aumento da reabsorção de sódio e água (efeitos da testosterona?); o efeito também pode ser mediado pela endotelina, mas é contrariado por um claro

de a ejaculação retrógrada, e depois contrações rítmicas reflexas dos músculos isquiocavernosos e bulbocavernosos com expulsão do sêmen (ejaculação). É esta contração rítmica destes músculos que constitui o orgasmo. A ativação do centro simpático sagrado a partir do sistema límbico e dos núcleos hipotalâmicos parece ser mediada pela serotonina e, de entre os 14 subtipos de recetores serotoninérgicos, fundamentalmente pelo 5-HT1A, sendo que os inibidores da recaptação da serotonina (dapoxetina) estão a ser usados no tratamento da ejaculação precoce, tal como já era utilizada a paroxetina, mas com menor especificidade e que podia diminuir a libido. De facto, o orgasmo parece ser inicial ou essencialmente um acontecimento cerebral. A baixa de testosterona pode atrasar o orgasmo. A relação parece ser com a testosterona ou com o estradiol que dela resulta, e não com a dihidrotestosterona^[2-8,15,16].

FASE DE RESOLUÇÃO

Depende também do simpático, que, através de recetores alfa-adrenérgicos, contrai o músculo liso das arteríolas do corpo cavernoso e o músculo liso trabecular, resultando numa diminuição do fluxo arterial, ao mesmo tempo que permite a drenagem venosa^[2-8].

FASE REFRACTÁRIA

De duração variável, mas maior no homem do que na mulher^[2-8].

MECANISMOS DA EREÇÃO

A ereção é, hoje em dia, relativamente bem compreendida. O pénis é constituído por dois corpos cavernosos dorsais derivados das pregas urogenitais e de um corpo esponjoso ventral derivado do tubérculo genital. A irrigação arterial é feita pelas artérias ilíacas internas, que dão origem às artérias hipogástricas, depois às artérias pudendas, e finalmente às artérias cavernosas, penianas e bulbouretrais, que constituem as artérias helicoidais^[6-8,15-17].

As artérias helicoidais irrigam os espaços cavernosos, que são verdadeiros sacos vasculares, rodeadas por trabéculas de tecido muscular

liso, o músculo cavernoso, e que drenam para os seios cavernosos. Quando há vasodilatação das artérias helicoidais, associado ao relaxe do músculo cavernoso, determinada pelo parassimpático e pelo monóxido de azoto, esses sacos vasculares enchem e comprimem os seios cavernosos, impedindo a drenagem venosa e originando a ereção. A mesma cessa quando a contração do músculo cavernoso esvazia esses sacos vasculares (consultar a **Figura 12.3**, no Capítulo 12)^[6-8,15-17].

A inervação do pénis é garantida pelo plexo hipogástrico inferior, onde convergem as fibras simpáticas, com origem na coluna intermédia lateral da substância cinzenta da medula espinal entre D11-D12, e as fibras parassimpáticas, com origem nos núcleos sagrados S2-S4. Estes centros medulares vegetativos em relação com a atividade sexual estão sob o controlo direto do hipotálamo, amígdala e área periaquedutal^[6-8,15,17].

O principal mediador da vasodilatação é o monóxido de azoto (NO), sintetizado a partir da L-arginina pela sintase do monóxido de azoto, que é libertado pela estimulação parassimpática a partir das células endoteliais e de terminações nervosas não adrenérgicas e não colinérgicas. No interior das células musculares lisas das arteríolas, o monóxido de azoto ativa a guanilato ciclase e aumenta o GMPc, que ativa cinases dele dependentes que fosforilam diversas proteínas, como canais iónicos e as cadeias leves da miosina, resultando numa diminuição do cálcio intracelular, na vasodilatação arterial e no relaxe do músculo liso das trabéculas. O GMPc é hidrolisado pelas fosfodiesterases dos nucleótidos cíclicos (hidrolisa tanto o AMPc como o GMPc). Existem 13 isoformas da fosfodiesterase (PDE), das quais as 2, 3, 4 e 5 são expressas no pénis, mas só a PDE5 é específica da via do monóxido de azoto/GMPc. Outro mediador da vasodilatação é a prostaglandina E1 (PGE1), que ativa a adenilato ciclase e aumenta o AMPc intracelular, que resulta na ativação de cinases dele dependentes, conduzindo à abertura de canais de potássio, com movimento para o exterior de cargas elétricas positivas, o que aumenta a diferença de potencial através da membrana e induz o relaxe do músculo liso (ver **Figura 12.3B**, no Capítulo 12)^[6-8,15,17,18].

AVALIAÇÃO GLOBAL DO DOENTE IDOSO

Um dos melhores parâmetros clínicos do idoso, com melhor relação com a longevidade e com o prognóstico, é a avaliação do estado funcional do doente, isto é, a forma como ele é capaz de realizar as atividades do dia a dia^[1,22-25].

Essa avaliação pode fazer-se a múltiplos níveis sucessivos:

- Atividades da vida diária:
 - Tomar banho;
 - Cuidar da própria higiene;
 - Vestir-se;
 - Alimentar-se;
 - Mobilidade.
- Atividades instrumentais da vida diária, que dizem respeito à capacidade de viver de forma independente na comunidade:
 - Preparar as refeições;
 - Limpar a casa;
 - Tomar os medicamentos;
 - Usar o telefone;
 - Usar o dinheiro;
 - Ir à compras;
 - Utilizar os transportes.

Depois, alguns dos seguintes aspetos são particularmente importantes:

- **Avaliação das funções cognitivas e rastreio das demências e deterioração cognitiva** – com o *Mini-Mental Status Examination*, que numa versão simplificada é apenas: 1) repetir três palavras não relacionadas; 2) desenhar um relógio com uma hora específica; e 3) lembrar-se das três palavras. O indivíduo recebe 1 valor por cada palavra lembrada e 2 valores pelo desenho correto do relógio. O indivíduo deve ter 5 valores, sendo que entre 0-2 é muito sugestivo de demência. Pode-se utilizar também a avaliação da atenção, dizendo de trás para a frente números ou meses do ano. É igualmente útil a avaliação do estado do humor, utilizando, por exemplo, inventários padronizados, como o *Patient Health Questionnaire 9*;
- **Avaliação da visão** – com o cartão de Snellen na parede para a visão à distância e o cartão de Jaeger para a visão próxima;

- **Avaliação da audição** – com o teste do murmúrio;
- **Avaliação da dentição** – pela observação;
- **Avaliação do estado de nutrição** – através do IMC e valorizando perdas de peso >4 kg em 6 meses. Laboratorialmente, são particularmente úteis algumas deficiências específicas de micronutrientes, como o ferro, ou vitaminas, tais como vitamina B12, ácido fólico e vitamina D;
- **Mobilidade** – com o *Timed Get Up and Go Test*, em que o doente deve demorar menos de 10 segundos a levantar-se cadeira, andar 3 metros, voltar para trás e sentar-se.

Aos dados anteriores poderá ser útil adicionar uma **avaliação sociocultural sumária**, que inclua informação sobre:

- Se vive sozinho ou tem companhia;
- Se tem dinheiro suficiente para viver com conforto;
- Interesses e cultura.

Também é útil uma **avaliação sistemática dos sintomas** do doente, recorrendo a tabelas e escalas predefinidas, tais como a *Condensed Memorial Symptom Assessment Scale*, o *Edmonton Symptom Assessment System* e a *Symptom Distress Scale*.

CUIDADOS GERAIS DO IDOSO

Trata-se naturalmente de um tema muito complexo, em relação ao qual apenas indicaremos algumas medidas gerais^[1,7,22-25].

Manter uma nutrição adequada adaptada à dentição e à patologia que eventualmente o doente apresente. Neste grupo etário, a nutrição inclui menos calorias e menos gorduras, sobretudo saturadas e mais hidratos de carbono, mantendo a hidratação e a ingesta de fibras. Um programa regular de exercício, até para impedir as quedas, e um programa de imunização, incluindo a vacinação anual contra o vírus *Influenza*, de 10/10 anos contra o tétano e uma vez na vida para o *Pneumococcus*. Rastreio da osteoporose, pelo menos, uma vez depois dos 65 anos e rastreio das neoplasias, sobretudo da mama, próstata, cólon e reto e pulmão, baseado sobretudo na avaliação clínica e história familiar. Atenden-

Índice Internacional de Função Erétil (*International Index of Erectile Function – IIEF*)

1.	Com que frequência atinge a ereção durante a atividade sexual?
	0 – Sem atividade sexual; 1 – Nunca ou quase nunca; 2 – Menos de metade das vezes; 3 – Metade das vezes; 4 – A maior parte das vezes; 5 – Quase sempre ou sempre
2.	Com que frequência é que a sua ereção é suficiente para a penetração?
	0 – Sem atividade sexual; 1 – Nunca ou quase nunca; 2 – Menos de metade das vezes; 3 – Metade das vezes; 4 – A maior parte das vezes; 5 – Quase sempre ou sempre
3.	Quando tenta ter relações sexuais, com que frequência consegue a penetração?
	0 – Não tentei; 1 – Nunca ou quase nunca; 2 – Menos de metade das vezes; 3 – Metade das vezes; 4 – A maior parte das vezes; 5 – Quase sempre ou sempre
4.	Durante as relações sexuais, com que frequência consegue manter a ereção depois da penetração?
	0 – Não tentei; 1 – Nunca ou quase nunca; 2 – Menos de metade das vezes; 3 – Metade das vezes; 4 – A maior parte das vezes; 5 – Quase sempre ou sempre
5.	Durante as relações sexuais, que grau de dificuldade tem em manter a ereção até ao fim?
	0 – Não tentei; 1 – Extremamente difícil; 2 – Muito difícil; 3 – Difícil; 4 – Pouco difícil; 5 – Não é difícil
6.	Quantas vezes tentou ter relações sexuais?
	0 – Não tentei; 1 – 1-2 vezes; 2 – 3-4 vezes; 3 – 5-6 vezes; 4 – 7-10 vezes; 5 – Mais de 10 vezes
7.	Quando tenta ter relações sexuais, com que frequência é que é satisfatório para si?
	0 – Não tentei; 1 – Nunca ou quase nunca; 2 – Menos de metade das vezes; 3 – Metade das vezes; 4 – A maioria das vezes; 5 – Quase sempre ou sempre
8.	Quanto prazer tira das relações sexuais?
	0 – Não tenho relações sexuais; 1 – Não tiro prazer; 2 – Pouco prazer; 3 – Algum prazer; 4 – Muito prazer; 5 – Mesmo muito prazer
9.	Quando tem estimulação sexual ou relações sexuais, com que frequência tem ejaculação?
	0 – Não tenho relações sexuais; 1 – Quase nunca ou nunca; 2 – Poucas vezes; 3 – Algumas vezes; 4 – A maior parte das vezes; 5 – Sempre ou quase sempre

(continua)

ANDROLOGIA

O homem, mais ainda do que a mulher, passa a vida inteira sem que um médico examine os seus genitais - e quantas surpresas seriam reveladas - para vir inelutavelmente a falecer da neoplasia da próstata depois de um agressivo toque retal, a não ser que a morte o leve mais cedo por outro motivo qualquer.

A inclusão da Andrologia na sua prática clínica irá revelar aos profissionais de saúde e aos estudantes de Medicina verdades humanas surpreendentes e irá contribuir de forma notável para a qualidade de vida dos seus doentes.

Esta obra, através de uma abordagem lógica e prática das situações que os médicos encontram no dia a dia, fornece dados adicionais para situações mais complexas e apresenta igualmente os dados básicos que conferem à prática médica a sua base científica.

São abordados temas como o hipogonadismo - incluindo o hipogonadismo do idoso e o hipogonadismo pubertário -, a avaliação laboratorial - incluindo o espermograma -, a terapêutica com testosterona, a infertilidade, a intersexualidade, a ginecomastia, a criptorquidia, o micropénis, o atraso pubertário, a puberdade precoce, a neoplasia da próstata, as perturbações do comportamento sexual, a transexualidade, as parafilias, o *doping*.

JOÃO MARTIN MARTINS

Assistente Hospitalar Graduado de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Chefe de Serviço (Concursado). Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE (CHLN). Professor na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Regente na Clínica Universitária de Endocrinologia (5º ano).



ISBN 978-989-752-265-9



www.lidel.pt