

Hipogonadismo Masculino Tardio ou DAEM: Diagnóstico

Autoria:

Anna Maria Martits

Elaine M F Costa

Aguinaldo C. Nardi

Archimedes Nardoza Jr

Fernando Nestor Facio Jr

Geraldo Faria

Wanderley M Bernardo

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

As recomendações foram sustentadas pela evidência obtida nas bases de dados Medline, Embase, Lilacs e Cochrane, utilizando-se das seguintes estratégias:

```
(((((Aged OR Aging) AND (Androgens/deficiency OR Hypogonadism OR Testosterone/deficiency))) AND ((Health Behavior OR Hypogonadism/epidemiology OR Impotence/diagnosis OR Libido OR Life Style OR Penile Erection OR Quality of life OR Reference Values OR Risk OR Spermatogenesis)))) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) (((((aged OR aging) AND (androgens/deficiency OR hypogonadism OR testosterone/deficiency)) AND ((questionnaires OR adam OR smith OR AMS OR mmas OR massachusetts male ageing study OR aging males symptoms scale) OR (health behavior OR hypogonadism/epidemiology OR impotence/diagnosis OR libido OR life style OR penile erection OR quality of life OR reference values OR risk OR spermatogenesis)) AND ("last 5 years"[PDat]))) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) AND ("last 5 years"[PDat]))) OR (((((((((aged OR aging) AND (androgens/deficiency OR hypogonadism OR testosterone/deficiency)) AND ((questionnaires OR adam OR smith OR AMS OR mmas OR massachusetts male ageing study OR aging males symptoms scale) OR (health behavior OR hypogonadism/epidemiology OR impotence/diagnosis OR libido OR life style OR penile erection OR quality of life OR reference values OR risk OR spermatogenesis)) AND ("last 5 years"[PDat]))) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) AND ("last 5 years"[PDat]))) NOT (((((((((Aged OR Aging) AND (Androgens/deficiency OR Hypogonadism OR Testosterone/deficiency))) AND ((Health Behavior OR Hypogonadism/epidemiology OR Impotence/diagnosis OR Libido OR Life Style OR Penile Erection OR Quality of life OR Reference Values OR Risk OR
```

Spermatogenesis)))) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp] AND ("last 5 years"[PDat])) OR (((((Aged OR Aging) AND (Androgens/deficiency OR Hypogonadism OR Testosterone/deficiency)) AND ("last 5 years"[PDat])) AND (((Questionnaires OR ADAM OR Smith OR AMS) AND ("last 5 years"[PDat])) AND ("last 5 years"[PDat]))) AND (((((aged OR aging) AND (androgens/deficiency OR hypogonadism OR testosterone/deficiency)) AND ((questionnaires OR adam OR smith OR AMS OR mmas OR massachusetts male ageing study OR aging males symptoms scale) OR (health behavior OR hypogonadism/epidemiology OR impotence/diagnosis OR libido OR life style OR penile erection OR quality of life OR reference values OR risk OR spermatogenesis)) AND ("last 5 years"[PDat])) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) AND ("last 5 years"[PDat])) AND ("last 5 years"[PDat])) AND ("last 5 years"[PDat]))

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

INTRODUÇÃO¹(A)

Por muitos anos, estratégias de reposição hormonal focaram principalmente o tratamento das mulheres na menopausa. No entanto, o uso de terapia de reposição de testosterona para prevenir e tratar aspectos do DAEM (Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino) ganhou interesse de pesquisadores e clínicos. Esse fato coincide com a tendência de dados demográficos do envelhecimento, que mostram um aumento da porcentagem de homens mais velhos inclusive na América Latina²(D).

O envelhecimento masculino é acompanhado de sinais e sintomas que lembram deficiência androgênica em jovens adultos como diminuição da massa e força muscular, aumento de gordura abdominal principalmente visceral com resistência á insulina e perfil lipídico aterogênico, diminuição da libido e pelos sexuais, osteopenia, diminuição da performance cognitiva, depressão, insônia, sudorese e diminuição da sensação de bem estar geral.

É tentador relacionar esses sintomas ao declínio androgênico associado ao envelhecimento.

Geralmente uma correlação, ainda que não forte, existe entre esses sintomas e os níveis de testosterona. A diminuição de níveis de testosterona é só um dos fatores responsáveis pelo pelos sintomas do envelhecimento que tem origem multifatorial³(B).

Por esta razão, o diagnóstico da deficiência androgênica no envelhecimento masculino deve ser baseado na sintomatologia clínica e na bioquímica com dosagem de testosterona abaixo de nível mínimo de jovens adultos⁴(B).

Vários estudos de boa evidência indicam que há uma parcial diminuição dos níveis de testosterona com o envelhecimento e aumento do SHBG, ou globulina ligadora de hormônios sexuais. Usando como base homens de 40 a 70 anos, seguidos por 7 a 10 anos, há tendência de queda de testosterona total em 1,6% ao ano, testosterona biodisponível em 2% a 3% ao anos e aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais em 1,3% ao ano⁵(B). Essas observações laboratoriais estão correlacionadas com o estado de saúde desses pacientes⁶(B).

O processo levando ao hipogonadismo parcial no envelhecimento masculino é conhecido como andropausa ou mais apropriadamente hipogonadismo masculino tardio(LOH) acrônimo de late onset hypogonadism) ou ADAM, acrônimo da denominação inglesa para a deficiência androgenica no envelhecimento masculino que corresponderia a DAEM (Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino em português) ou PADAM, acrônimo da denominação inglesa para a deficiência androgênica parcial do envelhecimento masculino⁷(D).

1. QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS ENVOLVIDOS NO HIPOGONADISMO MASCULINO TARDIO?

Os principais sinais e sintomas envolvidos no hipogonadismo masculino tardio são:

- Diminuição da libido e disfunção erétil^{8,9}(**A**);
- Depressão: hipogonadismo em homens de meia idade parece estar associada com história de sintomas depressivos, trabalhos sugerem que hipogonadismo pode ser um importante fator em depressão masculina¹⁰(**A**);
- Diminuição do tecido muscular, aumento do tecido fibroso muscular e diminuição de alguns aspectos da força muscular¹¹(**C**);
- Aumento do tecido adiposo total e redistribuição de gordura: vários autores reportaram uma correlação inversa com níveis de testosterona, sugerindo que a queda de níveis de testosterona teria um papel causal no acúmulo de gordura visceral ligada ao envelhecimento masculino^{12,13}(**A**);
- Osteopenia e osteoporose: diminuição da densidade mineral óssea^{14,15}(**B**);
- Diminuição do volume testicular¹⁶(**B**).

Recomendação

É recomendável fazer um diagnóstico de hipogonadismo masculino tardio somente em homens com alguns dos principais sintomas e sinais envolvidos: diminuição da libido, disfunção erétil, depressão, Diminuição do tecido muscular, aumento do tecido adiposo total e redistribuição de gordura, diminuição da densidade mineral óssea, diminuição do volume testicular.

2. QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS INSTRUMENTOS UTILIZADOS NA DEFINIÇÃO E AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DO ENVELHECIMENTO MASCULINO?

Os principais instrumentos utilizados na definição e avaliação diagnóstica do envelhecimento masculino são os aspectos clínicos do hipogonadismo¹⁷(**A**) e demonstração de nível sérico matinal de testosterona abaixo do valor mínimo de referencia de jovens adultos¹⁸(**A**).

Três questionários, o ADAM (Androgen Deficiency in Aging Male), em português DAEM (Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino), o AMS (Aging Male's Symptoms Scale), e a Escala de Smith e colaboradores do MMAS (Massachusetts Male Ageing Study) foram desenvolvidos como potenciais instrumentos de triagem de hipogonadismo em homens mais velhos. Podem ser úteis, são sensíveis mas não específicos^{19,20}(**A**)

Recomendação

É recomendável fazer diagnóstico de hipogonadismo masculino tardio somente em homens com sinais e sintomas de hipogonadismo e nível sérico matinal de testosterona abaixo dos valores mínimos de referência de jovens

adultos. Os três questionários ADAM, AMS e Escala de Smith, podem ser usados como instrumentos de triagem de HMT (hipogonadismo masculino tardio).

3. QUAL É O PAPEL DO QUESTIONÁRIO ADAM?

Dez sintomas comumente observados em homens com testosterona biodisponível (TB) foram usados para desenvolver o questionário ADAM²¹(B). Vários estudos de boa evidência mostraram que o questionário ADAM tem alta sensibilidade para identificar DAEM, mas baixa especificidade. Assim não pode ser usado como substituto para a dosagem de testosterona sérica no diagnóstico²²⁻²⁴(A). Estudos mostram que o diagnóstico de hipogonadismo masculino tardio ou DAEM (distúrbio androgênico do envelhecimento masculino) pode ser clinicamente suspeito quando os sintomas de disfunção sexual estão presentes²⁵(A).

Recomendação

Na análise das respostas ao questionário ADAM, os casos clinicamente suspeitos de HMT são aqueles nos quais os sintomas de disfunção sexual estão presentes.

4. QUAL É O PAPEL DA ESCALA DE SMITH?

A Escala de Smith e colaboradores foi baseada em homens entre 40 e 79 anos que participaram do Massachusetts Male Ageing Study (MMAS). Um questionário de oito itens foi desenvolvido baseado em idade, IMC, diabetes, asma, cefaleia, sono preferências de dominação e tabagismo. O questionário se desempenhou significativamente melhor que o acaso em identificar homens com níveis baixos de testosterona e encoraja homens em risco de testosterona baixa a procurar avaliação profissional de seus níveis de testosterona. Assim é um questionário auto-administrado para triagem de risco de testosterona deficiente²⁶(B).

Estudo sugere que os questionários ADAM e AMS são superiores ao questionário da MMAS como instrumento de triagem para hipogonadismo masculino tardio por terem maior sensibilidade. O questionário de Smith é mais um questionário de risco do que um questionário de sintomas²⁷(A).

Recomendação

O questionário de Smith é considerado um questionário de avaliação de risco para o HMT.

5. QUAL É O PAPEL DA ESCALA AMS?

Este instrumento de medida foi desenhado como uma escala de qualidade de vida ligada a saúde (QoL) e padronizado para ser auto-administrado, primeiro, para avaliar sintomas de envelhecimento (independentemente daqueles que são

ligados a doença) entre grupos de homens sob diferentes condições, segundo, para avaliar a severidade dos sintomas/QoL no tempo, e, terceiro, para medir mudanças antes e depois da terapia de reposição androgênica. A escala foi traduzida para 21 línguas e é amplamente utilizada.

A escala AMS mede fenômenos similares aos medidos pelo ADAM e Smith, apesar de não ter sido desenhado para ser instrumento de triagem²⁸(B).

Comparando os três questionários em relação à sensibilidade para diagnóstico de hipogonadismo masculino para o ADAM foi 97%, para o AMS 83% e o Smith 60%. Em relação à especificidade foi de 30% para o ADAM, 59% para o Smith e 39% para o AMS.

Em conclusão o ADAM e o AMS podem ser instrumentos úteis de triagem para hipogonadismo masculino mas são relativamente não específicos assim o diagnóstico do hipogonadismo deve depender de critérios funcionais e bioquímicos²⁹(A).

Um instrumento de triagem promissor relacionado ao AMS foi descrito, para o diagnóstico da deficiência androgênica. Este “AMS screener” é composto da escala AMS + idade + IMC. Seria aceitável para uma triagem em grande número de pessoas e para pré seleção de indivíduos para avaliação diagnóstica mais completa^{30,31}(A).

Recomendação

É recomendável que a escala AMS assim como o questionário ADAM sejam usados como instrumentos de triagem e o diagnóstico do HMT deve depender também de critérios funcionais e bioquímicos.

6. QUAL É O PAPEL DA DOSAGEM DE TESTOSTERONA SÉRICA TOTAL E LIVRE NO DIAGNÓSTICO DE HIPOGONADISMO MASCULINO TARDIO?

Diagnóstico do Hipogonadismo Masculino Tardio é baseado tanto nos níveis plasmáticos de testosterona e sintomas clínicos. Testosterona circula no sangue na quase sua totalidade (98%) ligado a proteínas séricas, principalmente SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais) e albumina, somente 1% a 2% da testosterona sérica é livre de ligação proteica.. SHBG se liga à T (testosterona) com alta afinidade, a T ligada à SHBG (SHBG-bound T) não seria disponível para dissociação em tecido alvo via clássico mecanismo de receptor de andrógeno. Ao contrário, a albumina se liga à testosterona com baixa afinidade e a dissociação de T ligada a albumina é rápida. Portanto, tanto T ligada a albumina como a T livre são referidos como T biodisponível (TB). Baseado nestes fatos fisiológicos esta pequena fração livre é a fração biologicamente mais ativa da T circulante por sua maior acessibilidade aos tecidos. Para finalidades clínicas, esse paradigma simplificado de frações de testosterona circulante e suas ações é razoável³²(A).

Assim, a TT (testosterona total) não seria a medida ideal para medida do hipogonadismo masculino tardio, pois o aumento associado ao envelhecimento do SHBG resulta em aumento da ligação da testosterona. A TL ou TB, fração da T disponível, no envelhecimento masculino seria um marcador mais exato do hipogonadismo. Foi demonstrado que há uma queda dos níveis de testosterona e da TB em 1,1%/ano e 2,3%/ano³⁰(A).

Como as dosagens de testosterona livre, seja diretamente por diálise de equilíbrio, por cálculo da testosterona biodisponível ou por cálculo do coeficiente de testosterona total e SHBG, são dependentes da dosagem exata de testosterona total, o resultado da dosagem de TT tem implicações na determinação da testosterona livre¹⁸(A).

Recomendação

A testosterona livre, fração da testosterona que é biodisponível, é um marcador mais exato do hipogonadismo. Como as dosagens de testosterona livre são dependentes da dosagem exata da testosterona total, o resultado da dosagem da testosterona total tem implicações na determinação da testosterona livre.

7. QUAIS SÃO OS VALORES DE REFERÊNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE TESTOSTERONA TOTAL E LIVRE, UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DE HIPOGONADISMO MASCULINO TARDIO?

Para a dosagem de TT (testosterona total), os laboratórios clínicos utilizam kits comerciais de RIA e imunoenaios do tipo competitivo que utilizam a tecnologia de quimioluminescência. Esses ensaios de TT usam como padrão e níveis de referência, valores fornecidos pelo fabricante¹⁸(A). Por exemplo, em São Paulo o laboratório pesquisado usa ensaio eletroquimioluminométrico e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem. Nesse laboratório para ambos os métodos os valores de referência para de testosterona total para o sexo masculino são 240 a 816ng/dl.Outro laboratório, cujos dados foram usados em trabalho brasileiro de boa evidência, estabeleceu os seguintes dados de referência para testosterona total: valores de testosterona total acima de 320 ng/dl (11,1 nM) são considerados normais e TT abaixo 200ng/dl (6,9 nM) é diagnóstico de hipogonadismo, mas existe controvérsia no intervalo de TT entre 320 e 200ng/dl (6,9-11,1nM). Nestes intervalos estabelecidos pelo laboratório estão relacionados todos os homens adultos não se tomando em consideração a variação de grupos etários. O padrão para o diagnóstico laboratorial do hipogonadismo masculino tardio, nesse trabalho, foi definido como um paciente tendo dois valores de testosterona livre calculada menores que 6,5 ng/dl obtidos com a fórmula de Vermeulen, com um intervalo mínimo de um mês entre as medições³¹(A). Não se estabeleceu ainda a definição laboratorial do hipogonadismo masculino tardio. Assim o diagnóstico do hipogonadismo masculino tardio é baseado habitualmente em aspectos clínicos do hipogonadismo e demonstração de nível sérico matinal de testosterona abaixo do valor mínimo de referência de jovens adultos¹⁸(A).

O problema maior ocorre quando textos de referência para clínicos descrevem um valor de referência para homens adultos que não corresponde aos valores citados por muitos laboratórios. Os valores de referência fornecidos pelo fabricante são significativamente mais baixos que os valores de referência á qual se referem muitas publicações baseadas em métodos tradicionais de RIA¹⁸(**A**).

Segundo recomendações de várias sociedades científicas não existe limite inferior de TT aceito universalmente para diagnóstico de hipogonadismo masculino. Existe um acordo geral que níveis de TT total acima de 12nmol/L (350 ng/dL) não requerem reposição de testosterona .

Da mesma maneira baseado em dados de homens jovens, há um consenso de que pacientes com TT sérica abaixo de 8nmol/L (230ng/nL) seriam hipogonádicos. No intervalo entre 8 e 12 nmol/L existe controvérsia³³(**B**).

As dosagens de testosterona livre, seja diretamente por diálise de equilíbrio, por calculo de testosterona biodisponível ou por calculo do coeficiente de TT e SHBG, são dependentes da dosagem exata da testosterona total, o resultado do estudo tem implicações na determinação de testosterona livre¹⁸(**A**).

Há vários ensaios disponíveis para medir testosterona livre e biodisponível no soro. Existe o padrão ouro de método de dosagem para estes valores, mas por serem demorados e tecnicamente mais complicados são só usados por laboratórios de referência. A TL pode ser dosada por método direto com RIA com kit comercial que é o método usado em muitos laboratórios do país, os valores obtidos seriam mais baixos que dos métodos de referência.

Tanto testosterona livre e biodisponível podem ser calculadas tendo como base a dosagem de SHBG e de testosterona total, empregando a fórmula publicada por Vermeulen. Os valores obtidos se correlacionam significativamente com os valores obtidos em dosagens consideradas padrão- ouro para a dosagem de testosterona livre. O valor normal deste método em homens é de 131 a 640 pmol/L³⁴(**D**).

Como podem ocorrer variações semanais na dosagem de testosterona principalmente no homem mais velho cujos níveis de testosterona flutuam entre o limite baixo do normal realizar pelo menos duas dosagens de testosterona para confirmar o diagnóstico de hipogonadismo¹⁸(**A**).

Recomendação

O diagnóstico do HMT é baseado em aspectos clínicos do hipogonadismo e demonstração de nível sérico matinal de testosterona total e livre abaixo do valor mínimo de referência de jovens adultos saudáveis. Não se estabeleceu ainda a definição laboratorial de HMT.

8. QUAL É O PAPEL DA DOSAGEM DA TESTOSTERONA SALIVAR?

A dosagem de hormônios na saliva é fácil e não invasiva.

Se acredita que para vários hormônios as concentrações na saliva representam a concentração das formas não ligadas a proteínas no sangue. Landman et al. demonstraram a presença de testosterona na saliva em 1976 e este fato foi confirmando por vários outros estudos. Um estudo recente realizado com 1454 homens entre 20 e 89 anos, demonstrou que a testosterona salivar (ST) se correlaciona com a TT (testosterona total), TLc (testosterona livre calculada e BT (testosterona biodisponível). Este fato se soma à literatura anterior demonstrando que ST se correlaciona com testosterona livre por diálise. Há um ritmo circadiano da ST similar a observada nas dosagens de testosterona no soro. Os dados do estudo confirmariam a validade da dosagem da ST como uma dosagem que avalia testosterona biodisponível. Também o estudo foi o maior que confirmou a queda da ST com o envelhecimento masculino. E mostrou boa correlação com os sintomas do hipogonadismo masculino tardio avaliados pelo teste de ADAM³⁵(B).

Foi demonstrado que a dosagem de ST é um substituto confiável para dosagem de testosterona livre, mas não pode ser recomendada para uso generalizado, até o presente momento porque a metodologia não foi padronizada, e os intervalos para homens adultos não são disponíveis na maioria dos hospitais e laboratórios de referência³³(B).

Recomendação

A dosagem de testosterona salivar é um substituto confiável para a dosagem da testosterona livre. Não pode ser recomendada para uso generalizado, até o presente momento, porque a metodologia não foi padronizada e os intervalos para homens adultos não são disponíveis na maioria dos laboratórios de referência.

9. QUAIS SÃO OS PROGRESSOS NA PADRONIZAÇÃO DAS DOSAGENS DE TESTOSTERONA?

Trabalho recente de boa evidência, mostra preocupação com a necessidade de padronização de um teste bioquímico para o diagnóstico do hipogonadismo masculino tardio. Na opinião dos autores a melhor fração para o diagnóstico é a TL, mas existe uma variação mundial entre autores na literatura com respeito a fração da testosterona considerada válida como um parâmetro diagnóstico do hipogonadismo masculino²²(A).

Esforços para criar padronização de dosagem de testosterona, consensos sobre padrões de medida de testosterona e intervalos de referência confiáveis estão sendo desenvolvidos³³(B).

Conforme trabalho de grande evidência, os vários tipos de ensaios comerciais, de vários fabricantes não validados, foram comparados com o padrão ouro de dosagem de TT (LC-MS/MS cromatografia líquida-espectrometria em tandem). Os autores concluíram que a maioria dos imunoensaios manuais e automatizados eram capazes de distinguir homens hipogonádicos de homens eugonádicos, se o valor de referencia do homem adulto tivesse sido estabelecido em cada laboratório individualmente, pois existem variações importantes entre os vários laboratórios usando o mesmo ou diferente tipo de ensaio¹⁸(A).

Existem vários ensaios disponíveis para medir testosterona livre e biodisponível no soro. Existe o padrão ouro de método de dosagem para estes valores, mas por serem demorados e tecnicamente complicados são só usados por laboratórios de referencia. Por exemplo diálise de equilíbrio é o padrão ouro para avaliação da testosterona livre. A testosterona livre pode ser dosada pelo método direto com RIA com kit comercial que é o método ainda usado por alguns laboratórios no pai, os valores obtidos seriam mais baixos que dos métodos de referencia¹⁸(A).

O padrão ouro para a dosagem de testosterona total é a LC-TM/MS, intervalos de referência confiáveis para a dosagem de TT por este método estão sendo desenvolvidos³³(B). Aperfeiçoamentos do LM-MS/MS em termos de facilidade fará que mais laboratórios desenvolvam que novos procedimentos de dosagem. Essas novas dosagens devem ser validadas para uma referência internacional desenvolvida por um competente laboratório de referencia. Padronização é crucial para melhora dos cuidados com o paciente, senão a proliferação de procedimentos usando o método de pode viciar a LC-MS/MS que é um método de boa precisão. Esta conclusão é verdadeira para todos os métodos usados para dosagem de testosterona³⁶(B).

Diálise de Equilíbrio é o padrão ouro para medida de testosterona livre, mas é demorado e tecnicamente complicado é só usado em laboratórios de referência¹⁸(A). Padrões internacionais de referência, caracterização de metodologia, e faixas de referência baseadas em populações, para a dosagem de TL por diálise de equilíbrio são necessárias³³(B).

Por outro lado, medir SHBG no soro juntamente com uma determinação confiável de TT fornece dados suficientes para calcular níveis de TL. TL calculada se correlaciona bem com TL por diálise de equilíbrio³⁴(D). Consenso nas constantes de equilíbrio para a ligação de testosterona a SHBG e albumina vão permitir progresso nos cálculos de TL. Por exemplo trabalho que comparou cinco algoritmos publicados para o calculo de TL, concluiu que estes algoritmos devem ser revalidados em cada local senão podem ocorrer resultados mais baixos ou mais elevados que os valores de referência^{37,38}(B).

Em fevereiro de 2010, nos Estados Unidos representantes de múltiplas sociedades profissionais, governo e indústria, tendo como objetivo assegurar que os níveis de testosterona sejam medidos com precisão e confiabilidade, se

reuniram para identificar alvos, objetivos e ações necessárias para a padronização de dosagens de testosterona.

Resultados: para assegurar dosagens de testosterona muito exatas, que resultarão em diagnósticos, tratamentos e prevenção mais adequados através do uso de ensaios padronizados de testosterona, uma série de recomendações foram feitas. As recomendações incluíam: melhoras técnicas na padronização dos ensaios; educação dos profissionais da saúde, pacientes e todos os outros envolvidos com dosagem de testosterona; planos para encorajar revistas envolvidas, agências do governo, seguros saúde para apoiar este esforço e estímulo aos fabricantes para desenvolver melhores dosagens, economicamente viáveis. Algumas destas ações já estão em andamento³⁹(D).

Recomendação

O padrão ouro para a dosagem de testosterona total é a LC-TM/MS (cromatografia líquida-espectrometria em tandem), e intervalos de referência confiáveis para a dosagem de testosterona total por este método estão sendo desenvolvidos. E devem ser validados para uma referência internacional. Padronização é crucial para a melhora dos cuidados com o paciente. Diálise de equilíbrio é o padrão ouro para dosagem da testosterona livre, é demorado, tecnicamente complicado. Padrões internacionais de referência, caracterização de metodologia e faixas de referência baseadas em populações, para a dosagem de testosterona livre por diálise de equilíbrio são necessárias. Consenso nas constantes de equilíbrio para a ligação de testosterona a SHBG e albumina vão permitir progresso nos cálculos de testosterona livre.

10. QUAIS SÃO OS EXAMES QUE DEVEM SER SOLICITADOS ANTES DO INÍCIO DA TRA?

Dosagem basal de testosterona. Sobre faixa de referência e métodos de dosagem já se falou nas perguntas anteriores.

Avaliação lipídica: em meta análise recente de boa evidencia de 11 trabalhos sobre efeitos adversos da TRA, 4 trabalhos mostraram diminuição da fração HDL e 7 não mostraram mudança significativa⁴⁰(A).

Avaliação prostática: dosagem basal do PSA e exame retal devem ser realizados em todos pacientes com 40 ou mais anos de idade. A biópsia prostática deve ser indicada nos casos de suspeição de câncer de próstata sugerida por alterações no toque e/ou nos níveis de PSA.

Só devem ser tratados os pacientes com sintomas leves ou moderados do trato urinário ou biópsia negativa para carcinoma de próstata⁴¹(B).

Dosagem basal de hematócrito: a administração de testosterona em homens hipogonádicos é associada ao aumento de níveis de hemoglobina dose

dependente; o aumento de da hemoglobina é maior em homens mais velhos . Homens com hematócrito basal acima de 50% devem ser submetidos a avaliação clínica acurada antes de considerar TRA⁴¹(**B**).

Descartar história de apneia de sono: a frequência de homens com novo diagnóstico de apneia de sono durante a TRA não é estatisticamente significativa⁴⁰(**A**). Os casos de apneia de sono obstrutiva devem ser tratados antes de iniciar TRA⁴²(**B**).

Recomendação

Recomenda se os seguintes procedimentos: avaliação lipídica, dosagem basal de PSA, dosagem basal de hematócrito, descartar história de apneia de sono.

11.COMO DEVE SER O SEGUIMENTO DO PACIENTE SOB TRA COM RELAÇÃO Á PERIODICIDADE DE CONSULTAS?

As consultas deverão ser realizadas a cada três ou seis meses após o início do tratamento e depois anualmente para avaliar se os sintomas responderam ao tratamento ou se o paciente está tendo algum efeito adverso.

O paciente deve ser questionado sobre sintomas do trato urinário e apneia do sono. No exame físico, incluir toque retal para avaliação prostática e amostras sanguíneas para dosagem dos níveis de testosterona, PSA, hematócrito e hemoglobina⁴¹(**B**).

Recomendação

As consultas deverão ser realizadas a cada três ou seis meses após o início do tratamento e depois anualmente para avaliar se os sintomas responderam ao tratamento ou se o paciente teve algum efeito adverso.

12.EM QUE NÍVEIS DEVEM SER MANTIDOS A DOSAGEM DE TESTOSTERONA NO PACIENTE SOB TRA?

Os dados atuais são insuficientes para determinar o nível ótimo de testosterona para eficácia e segurança. Atualmente, níveis médios a baixos de jovens adultos saudáveis parecem apropriados como alvo terapêutico.

Níveis suprafisiológicos devem ser evitados. Farmacogenética ligada ao AR (Receptor de Andrógeno) poderá ser futura opção para individualizar o nível ideal de testosterona⁴³(**B**).

Monitorizar os níveis de testosterona 3 e 6 meses após o início da TRA. Para os pacientes que recebem reposição via intramuscular, os níveis de testosterona devem ser interpretados no meio do período entre uma injeção e outra⁴¹(**B**).

Recomendação

Atualmente níveis médios ou baixos de jovens adultos saudáveis parecem apropriados como alvo terapêutico.

13. EM QUE NÍVEL DEVE SER MANTIDO O HEMATÓCRITO EM PACIENTE SOB TRA?

Em paciente sob TRA o hematócrito deve ser medido 3,6,12 meses após o início do tratamento e depois anualmente. Uma elevação do hematócrito acima de 50% foi o efeito adverso mais frequente encontrado na TRA, segundo uma revisão de grande evidência. Esta revisão mostrou que havia um número significativamente mais elevado de participantes com hematócrito acima de 50% no grupo que fazia reposição de testosterona do que no grupo placebo⁴⁰(**A**). Ainda não está claro qual é o limiar crítico do hematócrito. Ajuste de dose pode ser necessário para manter o hematócrito abaixo de 52% a 55%⁴²(**B**). Segundo outra recomendação se o hematócrito estiver acima de 54%, deve se suspender a TRA até que o hematócrito volte a níveis seguros⁴¹(**B**).

Recomendação

Manter o nível de hematócrito em até 54%

14. E AS PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA?

O uso de preparações orais de testosterona levariam a efeitos hepatotóxicos. O undecanoato de testosterona é uma preparação oral que não parece ter hepatotoxicidade importante.

Trabalho de boa evidência realizado com 237 homens entre 60 e 80 anos de idade por 6 meses, não apresentou alterações da função hepática com TRA com undecanoato de testosterona oral. O próprio estudo sugere que trabalhos de duração mais longa seriam necessários para estabelecer segurança⁴⁴(**A**).

Injeções intramusculares e preparações transdérmicas não parecem se associar com disfunção hepática.

Portanto as dosagens de função hepática só são necessárias em pacientes com TRA por via oral⁴⁵(**D**).

Apenas as preparações orais 17 α -alquiladas como a fluoxymesterona e metiltestosterona apresentam hepatotoxicidade.

Recomendação

Não se recomenda a monitorização da função hepática de pacientes em TRT com qualquer outra forma farmacêutica, diferente das preparações orais 17 α -alquiladas.

15. É IMPORTANTE MONITORAR A MASSA ÓSSEA?

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de duração de 6 meses a 3 anos que avaliaram os efeitos da TRA sobre a densidade mineral óssea, resultaram inconsistentes e imprecisos mas a densidade mineral óssea parece aumentar com a TRA⁴⁶⁻⁴⁸(**A**).

Recomenda-se a avaliação da massa óssea da coluna lombar e do colo do fêmur após um a dois anos de TRA em homens hipogonádicos com osteopenia ou osteoporose⁴¹(**B**).

Recomendação

Recomenda-se a avaliação da massa óssea da coluna lombar e do colo do fêmur após um a dois anos de TRA em homens hipogonádicos com osteopenia ou osteoporose.

16. COMO DEVE SER FEITA A MONITORAÇÃO EM RELAÇÃO AO CÂNCER DE PRÓSTATA?

Após início da TRA, pacientes devem ser monitorados para doença prostática, com toque retal e dosagem de PSA no terceiro, sexto e 12º mês de tratamento e depois anualmente, se não houver anormalidades.

O paciente deve ser submetido a investigação prostática quando:

1. PSA maior que 4 ng/ml ou 3 ng/ml em homens com alto risco de câncer de próstata;
2. O aumento dos níveis de PSA for maior que 1,4 ng/ml em qualquer intervalo de 12 meses durante o tratamento;
3. Uma velocidade de aumento do PSA maior que 0.4ng/ml/ano, usando como referência o nível de PSA após 6 meses de administração de testosterona (só válido se os níveis de PSA são conhecidos por um período maior que dois anos);
4. Detecção de uma anormalidade prostática ao toque retal⁴¹(**B**).

Se o risco de câncer de próstata do paciente for suficientemente alto como citado acima (achado suspeito no toque retal, PSA aumentado, e outros fatores de risco calculados como idade, história familiar, raça) uma biopsia da próstata dirigida por ultrassonografia é indicada⁴¹(**B**)^{49,50}(**A**).

Recomendação

O paciente após o início da TRA deve ser monitorizado para doença prostática, com toque retal e dosagem de PSA no terceiro, sexto e 12º mês de tratamento e depois anualmente se não houverem anormalidades. Deve ser submetido a avaliação prostática quando: PSA maior que 4 ng/ml ou 3 ng/ml nos pacientes de alto risco, aumento de PSA maior que 1,4ng/ml em qualquer intervalo

de 12 meses durante o tratamento, velocidade de aumento do PSA maior que 0,4ng/ml/ano, usando como referência os valores de PSA após 6 meses de administração de testosterona, detecção de uma anormalidade prostática ao toque retal.

REFERÊNCIAS

1. Martits AM, Costa EMF. Late onset male hypogonadism or andropause. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50:358-9.
2. KalacheA, Gender-especific health care in the 21st century: a focus on developing countries. *Aging Male* 2002;5:129-38.
3. Lapauw B, Goemaere S, Zmierzak H, Van Pottelbergh I, Mahmoud A, Taes Y, et al. The decline of serum testosterone levels in community-dwelling men over 70 years of age: descriptive data and predictors of longitudinal changes. *Eur J Endocrinol* 2008;159:459-68.
4. Sato Y, Kato S, Ohnishi S, Nakajima H, Nanbu A, Nitta T, et al. Analysis of clinical manifestation and endocrinological aspects of patients having PADAM-like symptoms. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2004;95:8-16.
5. Feldman HA, Longscope C, Derby CA, Johannes CH, Araujo AB, Coviello Ad, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589-98.
6. Schatzl G, Madersbacher S, Temmi C, Krenn-Scnikel, Nader A, Sregi G, et al. Serum androgen levels in men: impact of health status and age. *Urology* 2003;61: 629-33.
7. Morales A, Lunenefeld B. International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendation of ISSAM. International Society for the study of the Aging Male. *Aging Male* 2002:74-86.
8. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Fisher AD, Chiarini V, et al ANDROTEST: a structured interview for the screening of hypogonadism in patient with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2006;3:706-15.
9. Martínez- Jabaloyas JM, Queipo-Zaragozá A, Pastor-Hernández F, Gil-SalomM, Chuan-Nuez P. Testosterone levels in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2006;97:1278-83.
10. Hintikka J, Niskanen L, Koivumaa-Honkanen H, Tolmunen T, Honkalampi K, Lehto SM, et al. Hypogonadism, decreased sexual desire and long term depression in middle-aged men. *J Sex Med* 2009;6:2049-57.
11. VermeulenA, GoerमारereS, Kaufman M. Sex hormones, body composition and aging. *AgingMale* 1999;2;8-15.
12. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Schulman C, Balercia G, Fisher AD, et al. A comparison of NCEP-ATP III and IDF metabolic syndrome definitions with relation to metabolic syndrome-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007;4:789-96.
13. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Paggi F, Fisher AD, et al. NCEP-ATP III-defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and

prevalence of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med*; 4:1038-45.

14. Szulc P, Claustrat B, Marchand F, Delmas PD. Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5240-7

15. Clapauch R, Braga DJ, Marinheiro LP, Buksman S, Schrank Y. Risk of late onset hypogonadism (andropause) in Brazilian men over 50 years of age with osteoporosis: usefulness of screening questionnaires. *Arq Bras of Endocrinol Metabol* 2008;52:1439-47

16. Mahmoud AM, Goemaere S, El-Garem Y, Van Pottelberg I, Comhaire FH, Kaufman JM. Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. *J. Clin Endocrinol Metab* 2003;88:179-84.

17. Kshirsagar A, Seftel A, Ross L, Mohamed M, Niederberger C. Predicting hypogonadism in men based upon age, presence of erectile dysfunction, and depression. *Int J Impot Res* 2006;18:47-51.

18. Wang C, Catlin, DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Metab* 2004; 89:534-43.

19. Martits AM, Costa EM. Late onset male hypogonadism or andropause. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50:358-9.

20. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006;53:424-9.

21. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, Mc Cready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49:1239-42.

22. Martínez-Jabayolas JM, Queipo-Zaragozá, Rodrigues-Navarro R, Queipo-Zaragoza JA, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Relationship between the Saint Louis University ADAM questionnaire and sexual hormonal levels in a male outpatient population over 50 years of age. *Eur Urol* 2007;52:1760-7.

23. Chu LW, Tam s, Kung AW, Lam TP, Lee A, Wong RL, et al. A short version of the ADAM Questionnaire for androgen deficiency in Chinese men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:426-31.

24. Tancredi A, Reginster JY, Schleich F, Pire G, Maassen P, Luyckx F, et al. Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community- dwelling male volunteers. *Eur J Endocrinol* 2004;151:355-6.

25. Blümel JE, Chedraui P, Gili SA, Navarro A, Valenzuela K, Vallejo S. Is the Androgen Deficiency of Aging Men (ADAM) questionnaire useful for the screening of partial androgenic deficiency of aging men? *Maturitas* 2009;63:365-8.

26. Smith KW, Feldman HA, Mc Kinlay JB. Construction and field validation of a self administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:703-11.

27. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006;53:424-9.

28. Heinemann LA, Saad F, Heinemann K, Thai DM. Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency? *Aging Male* 2004;7:211-8.
29. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006;53:424-9.
30. Kratzik CW, Reiter WJ, Riedl AM, Lunglmayr G, Brandstätter N, Rücklinger E, et al. Hormone profiles, body mass index and aging male symptoms: results of the Androx Vienna Municipality study. *Aging Male* 2004;7:188-96.
31. Kratzik C, Heinemann LA, Saad F, Thai DM, Rücklinger E. Composite screener for androgen deficiency related to the Aging Males' Symptoms scale. *Aging Male* 2005;8:157-61.
32. Matsumoto A, Bremner W. Serum testosterone assays- accuracy matters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:520-4.
33. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2009;12:5-12.
34. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J. Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-72.
35. Morley JE, Perry HM 3rd, Patrick P, Dollbaum CM, Kells JM. Validation of salivary testosterone as a screening test for male hypogonadism. *Aging Male* 2006;9:65-9.
36. Thienpont LM, VanUytfanghe K, Blincko S, Ramsay CS, Xie H, Doss RC, et al. State-of-the-art of serum testosterone measurement by isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2008;54:1290-7.
37. DeRonde W, van der Schouw YT, Pols HAP, Gooren LJG, Muller M, Grobbee DE, et al. Calculation of bioavailable and free testosterone in men: a comparison of 5 published algorithms. *Clinical Chemistry* 2006;52:1777-84.
38. Ly LP, Handelsman DJ. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex-hormone binding globulin immunoassays. *Eur J Endocrinology* 2005;105:471-8.
39. Rosner W, Vesper H. Toward Excellence in Testosterone Testing: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4542-8.
40. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle- aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Geront A BiolSci Med Sci* 2005;60:1451-7.
41. Bhasin S, Cunnigham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swedloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2536-59.
42. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl* 2009;30:1-9.
43. Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long- term intramuscular testosterone

- undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3844-53.
44. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:39-52.
45. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-92.
46. Merza Z, Blumsohn A, Mah PM, Meads DM, McKenna SP, Wylie K, et al. Double blind placebo controlled study of testosterone patch therapy on bone turnover in men with borderline hypogonadism. *Int J Androl* 2006;29:381-91.
47. Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:503-10.
48. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1966-72.
49. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2351-61.
50. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med* 2013;10:245-84.