

Hipogonadismo Masculino Tardio (Andropausa): Diagnóstico

Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

Elaboração Final: 14 de julho de 2004

Participantes: Martits AM, Costa EMF

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Foram consultadas as bases de dados Medline, através do PUBMED, a base de dados Cochrane de Revisões Sistemáticas e o Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane, através da BVS, entre os dias 8 e 14 de julho de 2004. A estratégia de busca para a consulta na base de dados Medline foi estruturada na forma de PICO, acrônimo de Paciente alvo, Intervenção, Controle, Outcome ou desfecho, resultando na seguinte sintaxe: (Aged OR Aging) AND (Aging/blood OR Androgens/analysis OR Androgens/blood OR Androstenedione/analysis OR Androstenedione/blood OR Dehydroepiandrosterone/blood OR Dehydroepiandrosterone Sulfate/blood OR Dihydrotestosterone/analysis OR Dihydrotestosterone/blood OR Gonadal Steroid Hormones/analysis OR Gonadal Steroid Hormones/blood OR Hypogonadism/blood OR Questionnaires/standards OR Sex Hormone-Binding Globulin/analysis OR Sex Hormone-Binding Globulin/blood OR Testosterone/analysis OR Testosterone/blood AND (Androgens/deficiency OR Hypogonadism/diagnosis OR Testosterone/deficiency OR Andropause OR Libido OR Impotence/diagnosis) AND (Health Behavior OR Life Style OR Penile Erection OR Quality of life OR Spermatogenesis) AND (Cohort Studies OR Comparative Study OR Cross-Sectional Studies OR Epidemiologic Methods OR Evaluation Studies OR Longitudinal Studies OR Reproducibility of Results OR Sensitivity and Specificity OR Reference values). Foram então acrescentados os filtros: Title, Aged: 45+ years, Male, Human, que resultaram em 434 artigos. A seguir foram selecionados pelo título os 82 trabalhos mais relevantes. Os 82 trabalhos selecionados tiveram a sua força de evidência científica classificada segundo as normas da "Oxford Centre for Evidence Based Medicine". Foram finalmente escolhidas as 20 referências que pela maior força de evidência científica e relevância clínica deram a sustentação às recomendações da presente diretriz.

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.

OBJETIVOS:

Recomendar condutas baseadas em evidências científicas para o diagnóstico do hipogonadismo masculino tardio.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Por muitos anos, estratégias de reposição hormonal focaram principalmente o tratamento de mulheres na menopausa. No entanto, o uso de terapia de reposição de testosterona para prevenir e tratar aspectos da andropausa ganhou o 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 Latina¹(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 à 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 pelos sintomas do envelhecimento que têm origem multifatorial²(C). Por esta razão, o diagnóstico da deficiência androgênica no envelhecimento masculino deve ser baseado na sintomatologia clínica e na bioquímica com dosagens de testosterona abaixo do nível mínimo de jovens adultos³(B). Vários estudos de boa evidência indicam que há uma parcial diminuição dos níveis de testosterona com o envelhecimento e aumento da 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 ano e aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais em 1,3% ao ano⁴(B). Essas observações laboratoriais estão correlacionadas com o estado de saúde desses pacientes⁵(B).

O processo levando ao hipogonadismo parcial no envelhecimento masculino é conhecido como andropausa ou mais apropriadamente hipogonadismo masculino tardio ou ADAM, acrônimo

da denominação inglesa para a deficiência androgênica no envelhecimento masculino, ou PADAM, acrônimo da denominação inglesa para a deficiência androgênica parcial no envelhecimento masculino⁶(D).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hipogonadismo masculino tardio é baseado habitualmente em aspectos clínicos do hipogonadismo e demonstração de um nível sérico matinal de testosterona abaixo do valor mínimo de referência de jovens adultos⁷(A).

Diagnóstico clínico:

Os principais sintomas e sinais clínicos do hipogonadismo masculino tardio são:

- Diminuição da libido e disfunção erétil: ereções noturnas são dependentes de nível de andrógenos. Há, provavelmente, dois limiares de nível de testosterona; um abaixo do qual o comportamento sexual é prejudicado com ereções noturnas normais, e um limiar abaixo no qual ereções noturnas também são prejudicadas. A resposta peniana a estímulos visuais é parcialmente andrógeno-dependente⁸(B).
- Depressão: níveis de testosterona biodisponível foram 17% mais baixos em homens entre 50 e 89 anos com depressão categoricamente definida⁹(B).
- Diminuição do tecido muscular, aumento do tecido fibroso muscular e diminuição de alguns aspectos da força muscular¹⁰(D).
- Aumento do tecido adiposo total e redistribuição de gordura: há 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 masculino¹¹(C).

- Osteopenia e osteoporose: diminuição da densidade mineral óssea, resultando em osteopenia e osteoporose¹²(B).
- Diminuição do volume testicular¹³(B).

Existem vários questionários para avaliação do envelhecimento masculino. O que apresenta melhor desempenho diagnóstico é o desenvolvido pela Universidade de Saint Louis, conhecido como ADAM.

➤ Questionário ADAM:

Dez sintomas comumente observados em homens com testosterona biodisponível baixa foram usados para desenvolver o questionário ADAM. O questionário ADAM (88% de sensibilidade e 60% de especificidade) tem desempenho razoável para detectar deficiência androgênica em homens acima de 40 anos¹⁴(B). É formado pelas questões que indagam sobre: diminuição do desejo sexual; falta de energia; diminuição da força e resistência; perda de altura; diminuição do “prazer de viver”; sentimento de tristeza ou irritação; diminuição do vigor das ereções; redução das habilidades na prática de esportes; facilidade de adormecimento após o jantar; e piora na performance de trabalho. No entanto, o questionário aguarda validação no nosso meio para que a sua aplicação possa ser recomendada para o reconhecimento precoce da andropausa.

➤ Questionário para ser auto-administrado, conhecido como “Escala de Smith”, para triagem da presença de deficiência de testosterona:

Foi baseado 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, cefaléia, sono, preferências de

dominação e tabagismo. O questionário tem sensibilidade de 76% e especificidade de 49% em identificar homens com níveis baixos de testosterona e encoraja homens com risco de hipogonadismo tardio a procurar avaliação especializada¹⁵(B).

➤ Escala AMS (Aging Male's Symptoms):

Este instrumento de medida foi desenhado e padronizado para ser auto-administrado para avaliar sintomas de envelhecimento, independentemente daqueles que são ligados à doença, entre grupos de homens sob diferentes condições, para avaliar a severidade dos sintomas no tempo e medir mudanças antes e depois da terapia de reposição androgênica. É uma escala longa, foi traduzida para 14 línguas, inclusive o português, mas não demonstra boa acurácia para prever níveis androgênicos alterados em homens idosos saudáveis com sintomas de andropausa¹⁶(B). Nenhum dos resultados das três áreas avaliadas, sintomas psicológicos, somatovegetativos e sexuais, tiveram correlação significativa com níveis de testosterona total, livre, ou biodisponível. A evidência atual é que a escala AMS serve para medir e comparar a condição de saúde e qualidade de vida antes e após o tratamento de reposição com testosterona.

Diagnóstico laboratorial:

A testosterona circula no sangue em quase sua totalidade ligada a proteínas séricas, principalmente à globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e albumina, e somente 1% a 2% da testosterona sérica é livre de ligação protéica. SHBG se liga à testosterona com alta afinidade, a testosterona ligada à SHBG não parece ser disponível para dissociação em tecidos-alvo, via clássico mecanismo receptor de andrógeno. Ao contrário, a ligação da albumina com a testosterona é de baixa afinidade, e a dissociação

tecidual é rápida. Portanto, se considera que tanto a testosterona livre como a ligada à albumina sejam disponíveis aos tecidos que são alvo da ação androgênica. Essas duas formas são referidas como testosterona biodisponível. Esse paradigma simplificado das frações de testosterona circulante e suas ações colabora com o raciocínio clínico¹⁷(D).

Para a dosagem de testosterona total, os laboratórios clínicos utilizam kits de radioensaio e imunossaios do tipo competitivo, que utilizam a tecnologia de quimioluminescência. Esses ensaios de testosterona total usam como padrão e níveis de referência valores fornecidos pelo fabricante. Por exemplo, em laboratórios pesquisados de São Paulo, um usa ensaio eletroquimiolumétrico com valores normais de testosterona total para o sexo masculino de 240 a 820 ng/dl. Outro usa imunensaio do tipo competitivo por quimioluminescência e o valor de referência para homens adultos é de 300 a 1.000 ng/dl. Outro laboratório usa radioensaio e a referência para homem adulto é de 280 a 1.100 ng/dl.

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 pelos fabricantes são significativamente mais baixos que o 300-1000ng/dl de valores de referência à qual se reportam muitas publicações baseadas em métodos tradicionais de radioensaio⁷(A).

Os vários tipos de ensaios comerciais não validados foram comparados com um padrão ouro de dosagem de testosterona total conhecido por LC-MSMS⁷(A). Os autores concluíram

que a maioria dos imunoenaios manuais e automatizados eram capazes de distinguir homens hipogonádicos de homens eugonádicos se o valor de referência de homem adulto tivesse sido estabelecido em cada laboratório individualmente, pois existem variações importantes entre os vários laboratórios usando o mesmo ou diferente tipo de ensaio.

Como as dosagens de testosterona livre, seja diretamente por diálise de equilíbrio, por cálculo de testosterona biodisponível ou por cálculo do coeficiente de testosterona total e SHBG, são dependentes da dosagem exata de testosterona total, o resultado do estudo tem implicações na determinação de testosterona livre⁷(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 testosterona livre pode ser dosada pelo método direto com radioimunoensaio, que é o método usado em muitos laboratórios no nosso país, e os valores obtidos seriam mais baixos que dos métodos de referência. Por exemplo, para homens adultos valores de referência: 13 a 50 pg/ml em um laboratório e 8,7 a 54 pg/ml em outro de São Paulo.

Tanto testosterona livre como 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 significativa-

mente com os valores obtidos em dosagens consideradas padrão ouro para a dosagem de testosterona livre. O valor normal para este método em homens é de 131 a 640 pmol/l, para transformar em pg/ml dividir por 3,467¹⁸(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 e levemente abaixo do normal, realizar pelo menos duas dosagens de testosterona para confirmar o diagnóstico de hipogonadismo⁷(A).

No envelhecimento masculino, há diminuição da amplitude dos pulsos de hormônio luteinizante, assim muitos idosos têm níveis normais do hormônio e sua elevação não é requerida para o diagnóstico de hipogonadismo masculino tardio¹⁹(B).

A dosagem de testosterona na saliva pode ser útil para estudar perfis hormonais de grande número de indivíduos, com correlações válidas com as dosagens de testosterona no soro²⁰(B).

Concluindo, o diagnóstico do hipogonadismo masculino tardio deve se basear em sintomatologia clínica e parâmetros bioquímicos da testosterona livre ou biodisponível. A sintomatologia, ainda que lembre os sintomas do hipoandrogenismo do jovem, é inespecífica e multifatorial. Devido à baixa especificidade das manifestações clínicas, é necessária a presença de dosagem de testosterona plasmática abaixo do limite inferior observado em população jovem para que se possa confirmar o diagnóstico de hipogonadismo masculino tardio.

REFERÊNCIAS

1. Kalache A. Gender-specific health care in the 21st century: a focus on developing countries. *Aging Male* 2002; 5:129-38.
2. Christ-Crain M, Mueller B, Gasser TC, Kraenzlin M, Trummler M, Huber P, et al. Is there a clinical relevance of partial androgen deficiency of the aging male? *J Urol* 2004; 172:624-7.
3. Sato Y, Kato S, Ohnishi S, Nakajima H, Nanbu A, Nitta T, et al. Analysis of clinical manifestations and endocrinological aspects of patients having PADAM-like symptoms. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2004; 95: 8-16.
4. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, 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.
5. Schatzl G, Madersbacher S, Temml C, Krenn-Schinkel K, Nader A, Sregi G, et al. Serum androgen levels in men: impact of health status and age. *Urology* 2003; 61:629-33.
6. Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male* 2002; 5:74-86.
7. 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 Endocrinol Metab* 2004; 89:534-43.
8. Carani C, Granata AR, Fustini MF, Marrama P. Prolactin and testosterone: their role in male sexual function. *Int J Androl* 1996; 19:48-54.
9. Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:573-7.
10. Tenover J. Androgen administration to aging men. *Endocrinol and Metab Clin of North Am* 1994; 24:877-92.
11. Vermeulen A, Goemarere S, Kaufman M. Sex hormones, body composition and aging. *Aging Male* 1999; 2:8-15.
12. 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.
13. Mahmoud AM, Goemaere S, El-Garem

- Y, Van Pottelbergh 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.
14. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49:1239-42.
15. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol* 2000; 53:703-11.
16. T'Sjoen G, Goemaere S, De Meyere M, Kaufman JM. Perception of males' aging symptoms, health and well-being in elderly community-dwelling men is not related to circulating androgen levels. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29:201-14.
17. Matsumoto A, Bremner W. Serum testosterone assays: accuracy matters. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 520-4.
18. 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.
19. Pincus SM, Mulligan T, Iranmanesh A, Gheorghiu S, Godschalk M, Veldhuis JD. Older males secrete luteinizing hormone and testosterone more irregularly, and jointly more asynchronously, than younger males. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:14100-5.
20. Krause W, Mueller U, Mazur A. Measurement of steroid levels in saliva in a population-based survey of lifestyle, medical conditions, marriage, sex life and hormone status in aging men: a feasibility study. *Aging Male* 2002; 5:203-15.