

## Medicina Baseada em Evidência

### HIPOGONADISMO MASCULINO TARDIO OU ANDROPAUSA

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

#### 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 153 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 escolhidos as 20 referências, que pela maior força de evidência científica e relevância clínica, deram a sustentação às recomendações da diretriz de diagnóstico.

Graus de recomendação e força de evidência científica:

A- Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B- Estudos experimentais ou 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.

**Conflito de interesse:** não há.

#### 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 Latina<sup>1</sup>(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 pêlos sexuais, osteopenia, diminuição da performance cognitiva, depressão, insônia, sudorese e diminuição da sensação de bem estar geral. É tentador associar 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 multifatorial<sup>2</sup>(C). Por essa 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 adultos<sup>3</sup>(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 em seguimento após 7-10 anos, a tendência seria 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 ano<sup>4</sup>(B). O nível dessa diminuição é correlacionada com o estado de saúde<sup>5</sup>(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 masculino<sup>6</sup>(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 adultos<sup>7</sup>(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. Haveria 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 dependente<sup>8</sup>(B).

- Depressão: níveis de testosterona biodisponível foram 17% mais baixos em homens entre 50 a 89 anos com

depressão categoricamente definida<sup>9</sup>(B).

- Diminuição do tecido muscular, aumento do tecido fibroso muscular e diminuição de alguns aspectos da força muscular<sup>10</sup>(D).

- 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<sup>11</sup>(C).

- Osteopenia e osteoporose: diminuição da densidade mineral óssea resultando em osteopenia e osteoporose<sup>12</sup>(B).

- Diminuição do volume testicular<sup>13</sup>(B).

Existem vários "questionários de envelhecimento masculino":

#### Questionário ADAM

Dez sintomas comumente observados em homens com testosterona biodisponível (TB) baixa foram usados para desenvolver o questionário ADAM. O questionário ADAM parece ser um instrumento de triagem razoável para detectar deficiência androgênica em homens acima de 40 anos<sup>14</sup>(B).

#### Questionário auto-administrado para triagem de risco de testosterona deficiente (Escala de Smith e colaboradores)

Foi baseado em homens entre 40 a 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 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<sup>15</sup>(B).

#### AMS (The Aging Male's Symptoms Scale)

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. A escala foi traduzida para 14 línguas e é amplamente usada.

A evidência atual é de que a escala AMS mede e compara saúde e qualidade de vida no envelhecimento masculino antes e após reposição de testosterona, mas não demonstra que em homens idosos saudáveis "sintomas de andropausa possam prevenir níveis androgênicos<sup>16</sup>(B).

#### Diagnóstico laboratorial

Testosterona circula no sangue na quase sua totalidade (98%) ligado a proteínas séricas, principalmente SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais) e albumina, e somente 1% a 2% da testosterona sérica é livre de ligação protéica. SHBG se liga a T (testosterona) com alta afinidade, a T ligada a SHBG (SHBG-bound T) não seria disponível para dissociação em tecidos alvo via clássico mecanismo de receptor de andrógeno. Ao contrário, albumina se liga a testosterona com baixa afinidade e a dissociação de T ligada a albumina é rápida.

Portanto, tanto T ligada à albumina como a T livre, se considera que sejam disponíveis a tecidos alvo para ação androgênica. A combinação de T ligada à albumina e T livre são referidos como T biodisponível (TB). Para finalidades clínicas, esse paradigma simplificado de frações de T circulante e suas ações é razoável<sup>17(A)</sup>.

Para a dosagem de T total, os laboratórios clínicos utilizam kits comerciais de RIA e imunoenaios do tipo competitivo que utilizam a tecnologia de quimio luminescência. Esses ensaios de T total usam como padrão e níveis de referência, valores fornecidos pelo fabricante<sup>7(A)</sup>. Por exemplo, em São Paulo, em laboratórios pesquisados, um usa ensaio eletroquímico - luminométrico. Os valores normais de testosterona total para o sexo masculino são de 240 a 820 ng/dL. Outro usa imunoensaio do tipo competitivo que usa a tecnologia de quimioluminescência e o valor de referência para homens adultos é de 300 a 1.000 ng/dL. Outro laboratório usa RIA 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 referem muitas publicações baseados em métodos tradicionais de RIA<sup>7(A)</sup>.

Segundo trabalho recente de grande evidência, os vários tipos de ensaios comerciais, de vários fabricantes, não validados, foram comparados com um padrão-ouro de dosagem de T total (LC-MSMS). 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 livre<sup>7(A)</sup>.

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 RIA com kit comercial que é o método usado em muitos laboratórios no país, os valores obtidos seriam mais baixos que dos métodos de referência. Por exemplo, para homens adultos valor de

referência: 13,0 a 50,0 pg/mL em um laboratório e 8,7 a 54 pg/mL em outro em São Paulo.

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 para este método em homens é de 131 a 640 pmol/L, para transformar em pg/mL dividir por 3.467<sup>18(D)</sup>.

Como podem ocorrer variações semanais na dosagem de testosterona principalmente no homem mais velho cujos níveis de testosterona fluam entre o limite baixo do normal e levemente abaixo do normal realizar pelo menos duas dosagens de testosterona para confirmar o diagnóstico de hipogonadismo<sup>7(A)</sup>.

No envelhecimento masculino há diminuição da amplitude dos pulsos de LH, assim muitos idosos têm níveis normais de LH e uma elevação de LH não é requerida para o diagnóstico de hipogonadismo masculino tardio<sup>19(B)</sup>.

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 soro<sup>20(B)</sup>.

## CONCLUSÕES

O diagnóstico do hipogonadismo masculino tardio deve se basear em sintomatologia clínica e parâmetros bioquímicos, testosterona livre ou biodisponível. Na realidade, a sintomatologia, ainda que lembre os sintomas do hipoandrogenismo em jovens, é inespecífica e multifatorial, e na ausência de parâmetros clinicamente úteis de atividade androgênica, o limite inferior dos níveis plasmáticos de uma população jovem é usado como parâmetro de hipogonadismo masculino tardio.

ANNA MARIA MARTINS

ELAINE MARIA FRADE COSTA

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA

## Referências

1. Kalache A. Gender-specific health care in the 21<sup>st</sup> century: a focus on developing countries. *Aging Male* 2002;5:129-38.
2. Christ-Crain M, Mueller B, Gasser TC, Kraenzlin M, Trummel 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; International Society for the Study of the Aging Male. 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 JS. Androgen administration to aging men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;24:877-89.

11. Vermeulen A, Goemaere 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 (Oxf)* 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.