



Hipogonadismo Masculino Tardio ou Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino (DAEM): Diagnóstico

Hipogonadismo Masculino Tardio ou Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino (DAEM): Diagnóstico

Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia
Sociedade Brasileira de Urologia

Participantes: Bertero E, Da Ros CT, Lorenzini F, Facio Jr FN, Aita GA, Martits AM, Costa EMF, Nardi AC, Nardozza Jr A, Faria G, Bernardo WM.

Elaboração Final: 15 de junho de 2017*.

** Esta versão substitui a versão anterior elaborada em 21 de março de 2014.*

Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica.^{1,2}

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde ao paciente com **Hipogonadismo** e **O** de desfecho de **prognóstico, qualidade de vida**. A partir da pergunta estruturada identificamos ou descritores que constituíram a base da busca da evidência nas diversas bases de dados: Medline, Embase, Central Cochrane, Cochrane Library. Assim, foram recuperadas 286 publicações científicas, e após os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), 61 foram selecionados para responder à dúvida clínica (**Anexo I**).

Dúvidas Clínicas:

1. Quais os principais sinais e sintomas envolvidos no hipogonadismo masculino tardio?
2. Quais são os principais instrumentos utilizados na definição e avaliação diagnóstica do envelhecimento masculino?
3. Qual é o papel do questionário ADAM?
4. Qual é o papel da escala de SMITH?
5. Qual é o papel da escala AMS?
6. Qual é o papel da dosagem de testosterona sérica total e livre no diagnóstico de hipogonadismo masculino tardio?
7. Quais são os valores de referência dos níveis séricos de testosterona total e livre, utilizados no diagnóstico de hipogonadismo masculino tardio?
8. Qual é o papel da dosagem da testosterona salivar?
9. Quais são os progressos na padronização das dosagens de testosterona?
10. Quais os exames que devem ser solicitados antes do início da TRA?
11. Como deve ser o seguimento do paciente sob TRA com relação a periodicidade de consultas?
12. Em que níveis devem ser mantidos a dosagem de testosterona no paciente sob TRA?
13. Em que nível deve ser mantido o hematócrito em paciente sob TRA?
14. E as provas de função hepática?
15. É importante monitorar a massa óssea?
16. Como deve ser feita a monitoração em relação ao câncer de próstata?

Grau de recomendação e força de evidência:

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.

Objetivo:

Recomendar condutas baseadas em evidências científicas para o diagnóstico do Hipogonadismo Masculino Tardio.

Conflito de interesse:

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes da elaboração desta diretriz.

INTRODUÇÃO

Durante muitos anos, as 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 da deficiência androgênica do envelhecimento masculino (DAEM), ganhou o interesse de pesquisadores e clínicos. Este fato coincide com a tendência de dados demográficos do envelhecimento, que mostram um aumento da porcentagem de homens mais velhos, inclusive na América Latina³.

O envelhecimento masculino pode apresentar sinais e sintomas que lembram a deficiência androgênica em adultos jovens que apresentam aumento de gordura visceral e abdominal, com aumento da resistência à insulina, perfil lipídico aterogênico, diminuição de massa e força muscular, diminuição de libido e de pelos sexuais, diminuição de performance cognitiva, depressão, insônia, sudorese e diminuição de sensação de bem-estar geral. Geralmente existe uma correlação entre estes sintomas e os níveis séricos de testosterona. A diminuição desses níveis de testosterona é um dos fatores responsáveis pelos sintomas do envelhecimento, o qual tem origem multifatorial^{4,5}.

Por esta razão, o diagnóstico de DAEM deve ser baseado na sintomatologia clínica e na bioquímica com dosagem de testosterona abaixo de nível mínimo de jovens adultos^{6,7}.

Vários estudos, com bom grau de evidência científica, indicam que na fase de envelhecimento há diminuição dos níveis séricos de testosterona e aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). Assim, em homens de 40 a 70 anos de idade, seguidos por 7 a 10 anos, há uma tendência de queda da testosterona total sérica de 1,6% ao ano, da testosterona biodisponível de 2% a 3% ao ano e de aumento da SHBG de 1,3% ao ano⁸. Essas observações laboratoriais estão também correlacionadas com o estado de saúde desses pacientes⁹.

O processo levando ao hipogonadismo parcial no envelhecimento masculino é conhecido como andropausa ou, mais apropriadamente, hipogonadismo masculino tardio (HMT), *late onset hypogonadism* (LOH), *androgen deficiency in the aging male* (ADAM), *partial androgen deficiency of the ageing male* (PADAM), onde estes acrônimos são, para a língua inglesa, correspondentes à denominação de DAEM¹⁰.

1. QUAIS 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^{11,12}(**A**);
- Depressão: o hipogonadismo, em homens de meia idade, parece estar associado com sintomas depressivos; pesquisas sugerem que o hipogonadismo pode ser um importante fator presente na depressão masculina¹³(**A**);
- Diminuição do tecido muscular, aumento de tecido fibroso muscular e diminuição de alguns aspectos da força muscular¹⁴(**C**);
- Aumento do tecido adiposo total e redistribuição de gordura: vários autores reportaram uma correlação inversa com níveis séricos de testosterona, sugerindo que a queda de níveis de testosterona teria um papel causal no acúmulo de gordura visceral ligada ao envelhecimento masculino^{15,16}(**A**);
- Osteopenia e osteoporose: diminuição da densidade mineral óssea^{17,18}(**B**);
- Diminuição do volume testicular¹⁹(**B**).

Recomendação

É recomendável fazer o diagnóstico de hipogonadismo masculino tardio somente em homens com alguns dos principais sinais e sintomas envolvidos: diminuição da libido, disfunção erétil, depressão, diminuição do tecido e força 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 hipogonadismo²⁰(**A**) e a demonstração de nível sérico matinal de testosterona abaixo do valor mínimo de referência de adultos jovens²¹(**A**).

Três questionários, o ADAM (*Androgen Deficiency in Aging Male*), em português DAEM, 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^{22,23}(**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 adultos jovens. 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) baixa foram usados para desenvolver o questionário ADAM²⁴(**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 diagnóstico de DAEM²⁵⁻²⁷(**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 presentes²⁸(**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, índice de massa corpórea (IMC), diabetes, asma, cefaleia, sono, preferências de dominação e tabagismo. O questionário mostrou um desempenho 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 autoadministrado para triagem de risco de testosterona deficiente²⁹(**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 sintomas³⁰(**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 autoadministrado. Tem como objetivos 1) avaliar sintomas de envelhecimento (independentemente daqueles que são ligados à doença) entre grupos de homens sob diferentes condições; 2) avaliar a severidade destes sintomas/QoL ao longo do tempo; e 3) 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 desenhada para ser instrumento de triagem³¹(**B**). Comparando os três questionários em relação à sensibilidade para diagnóstico de hipogonadismo masculino observou-se 97% para o ADAM, 83% para o AMS e 60% para o Smith. Em relação à especificidade, foi de 30% para o ADAM, 59% para o Smith e 39% para o AMS.

Um instrumento de triagem promissor relacionado ao AMS foi descrito, para o diagnóstico da deficiência androgênica. Este “AMS screener” é composto da escala AMS acrescido da idade e IMC. Seria aceitável para uma triagem em grande número de pessoas e para pré-seleção de indivíduo para avaliação diagnóstica mais completa ³² (**A**)^{33,34} (**B**).

Em conclusão, o ADAM e o AMS podem ser instrumentos úteis de triagem para hipogonadismo masculino, mas são relativamente não específicos. Levando-se em conta a complexidade e a variedade de sintomas que acompanham o HMT e o envelhecimento masculino, a história e exame físico detalhados, associados à dosagem da testosterona permanecem fundamentais ³⁵⁻³⁷ (**A**).

Recomendação

É recomendável que a escala AMS assim como o questionário ADAM sejam usados como instrumentos de triagem. 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?

O diagnóstico do Hipogonadismo Masculino Tardio é baseado nos níveis plasmáticos de testosterona e sintomas clínicos. A testosterona circula no sangue na quase sua totalidade (98%) ligada a proteínas séricas, principalmente à SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais) e albumina, somente 1% a 2% da testosterona sérica são livres 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 à albumina é rápida. Portanto, tanto T ligada à 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 razoável³⁸(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%/ano³³(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 livre²¹(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?

Não há consenso sobre o nível exato de testosterona que defina HMT. Entretanto, a maioria dos laboratórios estabelece como limite inferior da normalidade para homens adultos jovens saudáveis valores de testosterona total de 232-346ng/dL (8-12nmol/L). Existe um ponto em comum entre as diversas sociedades científicas de que níveis de TT total acima de 12nmol/L (346 ng/dL) usualmente não requerem reposição de testosterona. Da mesma maneira, baseado em dados de homens jovens, há um consenso de que pacientes com TT sérica repetidamente abaixo de 8nmol/L (232ng/dL) ou entre 8-12nmol/L e com sintomas de hipogonadismo merecem avaliação e possível tratamento³⁹⁻⁴¹(B).

A faixa de normalidade para os níveis de testosterona é estabelecida utilizando-se amostras de sangue colhidas pela manhã (7-11h). Como podem ocorrer variações semanais na dosagem de testosterona principalmente no homem mais velho, cujos níveis de testosterona flutuam entre o limite abaixo do normal, é importante confirmar as baixas concentrações de testosterona³⁴(A).

O método de escolha para o diagnóstico laboratorial do HMT é a dosagem da testosterona total pela técnica de radioimunoensaio em 2 amostras distintas, colhidas no período matinal.

Quando houver dúvida no diagnóstico laboratorial de hipogonadismo pela dosagem da testosterona total, recomenda-se utilizar a medida da testosterona livre calculada a partir das dosagens dos valores da globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG) e da albumina^{35,42,43}(A).

O método de dosagem de testosterona livre por radioimunoensaio, amplamente utilizado pelos laboratórios clínicos, não fornece resultado preciso, não sendo, portanto, recomendado. A dosagem da testosterona livre pelos métodos de diálise de equilíbrio ou por ultracentrifugação tem alta confiabilidade, porém são técnicas complexas e estão disponíveis apenas em laboratórios de referência ou em centros de pesquisa.

Tanto a testosterona livre como a biodisponível podem ser calculadas tendo-se como base a dosagem do SHBG, da testosterona total e da albumina sérica, empregando-se a fórmula descrita por Vermeulen (disponível em www.issam.ch/freetesto.htm). Os valores obtidos correlacionam-se significativamente com os valores encontrados em dosagens consideradas ideais para a medição da testosterona livre com as técnicas de diálise e ultracentrifugação⁴²(A).

Recomendação

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

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

A dosagem de hormônios na saliva é fácil e não invasiva. Autores 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 (TS) se correlaciona com a TT (testosterona total), TLc (testosterona livre calculada) e BT (testosterona biodisponível). Este fato se soma à literatura anterior demonstrando que TS se correlaciona com testosterona livre por diálise. Há um ritmo circadiano da TS similar a observada nas dosagens de TT no soro. E mostrou boa correlação com os sintomas do hipogonadismo masculino tardio avaliados pelo teste de ADAM⁴⁴(**B**).

Foi demonstrado que a dosagem de TS 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 referência^{39,45}(**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?

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 imunoenaios manuais e automatizados eram capazes de distinguir homens hipogonádicos de homens eugonádicos, se o valor de referência 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 ensaio²¹(**A**).

Existem vários ensaios disponíveis para medir TL e TB 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 referência. Por exemplo, diálise de equilíbrio é o padrão ouro para avaliação da TL. Esta pode ser dosada pelo método direto com RIA com kit comercial, que é o método ainda usado por alguns laboratórios no país²¹(**A**).

O padrão ouro para a dosagem de TT é a LC-TM/MS, e os intervalos de referência confiáveis para a dosagem ,por este método, estão sendo desenvolvidos³⁹(**B**).

Diálise de Equilíbrio é o padrão ouro para medida de TL, mas é demorado e tecnicamente complicado, e é só usado em laboratórios de referência ²⁰(**A**).

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 equilíbrio⁴⁶(**D**).

Para assegurar dosagens de testosterona muito exatas, que resultarão em diagnósticos, tratamentos e prevenção mais adequados, por meio 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, agencias do governo, seguros saúde para apoiar este esforço e estímulo aos fabricantes para desenvolver melhores dosagens, economicamente viáveis⁴⁷⁻⁴⁹(**D**).

Recomendação

O padrão ouro para a dosagem de testosterona total é a LC-TM/MS (cromatografia líquida-espectrometria em Tandem) Diálise de equilíbrio é o padrão ouro para dosagem da testosterona livre, é demorado, tecnicamente complicado. Consenso nas constantes de equilíbrio para a ligação de testosterona a SHBG e albumina vão permitir progresso nos cálculos de testosterona livre.

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

Avaliação lipídica: em metanálise recente de boa evidência de 11 trabalhos sobre efeitos adversos da TRA, 4 trabalhos mostraram diminuição da fração HDL e 7 não mostraram mudança significativa⁵⁰(**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 próstata⁵¹(**B**).

Dosagem basal de hematócrito: a administração de testosterona em homens hipogonádicos é associada ao aumento de níveis de; o aumento da hemoglobina é maior em homens mais velhos. Homens com hematócrito basal acima de 50% devem ser submetidos à avaliação clínica antes de considerar TRA⁵¹(**B**).

Descartar história de apneia de sono: a frequência de homens com novo diagnóstico de apneia de sono durante a TRA não é estatisticamente significativa⁵⁰(**A**). Os casos de apneia de sono obstrutiva devem ser tratados antes de iniciar TRA⁵²(**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 À 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 inferior. No exame físico, incluir toque retal para avaliação prostática e amostras sanguíneas para dosagem dos níveis de testosterona total, PSA total, hematócrito e hemoglobina⁵¹(**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. Níveis supra fisiológicos devem ser evitados. Farmacogenética ligada ao AR (Receptor de Andrógeno) poderá ser, futura opção para individualizar o nível ideal de testosterona⁵³(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 outra⁵¹(B).

Recomendação

Atualmente valores médios de testosterona dentro da faixa etária devem restabelecer níveis eugonadais.
--

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. 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%⁵²(B). Segundo outra recomendação se o hematócrito estiver acima de 54%, deve se suspender a TRA até que o hematócrito volte a níveis seguros⁵¹(B).

Recomendação

Manter o nível de hematócrito em até 54%.

14. E AS PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA?

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 segurança⁵⁴(**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 oral⁴⁰(**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 TRA⁵⁵⁻⁵⁷(**A**).

Recomenda-se a monitoração somente em homens em que a densidade mineral óssea era anormal antes de iniciar TRA. Avaliação e melhora da massa óssea da coluna lombar e do colo do fêmur pode ser detectado após seis meses de TRA em homens hipogonádicos com osteopenia ou osteoporose⁵⁸(**B**).

Recomendação

Recomenda-se a avaliação da massa óssea da coluna lombar e do colo do fêmur após seis meses 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 à 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 retal⁵¹(**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 biópsia da próstata dirigida por ultrassonografia é indicada⁵¹(**B**)^{59,60}(**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 houver anormalidades. Deve ser submetido à 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. Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte I - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2003; 49(4):445-9.
2. Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte II - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2004; 50(1):104-8.
3. Kalache A. Gender-specific health care in the 21st century: a focus on developing countries. Aging Male 2002;5:129-38.
4. Lapauw B, Goemaere S, Zmierzczak 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.
5. Saad F1, Röhrig G, von Haehling S, Traish A. Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men. Gerontology. 2017;63(2):144-156.
6. Khera M, Broderick GA, Carson CC, Dobs AS, Faraday MM, Goldstein I, et al. Adult-Onset Hypogonadism. Mayo Clin Proc. 2016 Jul;91(7):908-26.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Martínez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragoza A, Pastor-Hernández F, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Testosterone levels in men with erectile dysfunction. BJU Int 2006;97:1278-83.
13. 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.
14. Vermeulen A, Goormarere S, Kaufman M. Sex hormones, body composition and aging. Aging Male 1999;2:8-15.

15. 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.
16. 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* 2007;4:1038-45.
17. 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.
18. 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 de Endocrinol Metabol* 2008; 52:1439-47.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Martits AM, Costa EM. Late onset male hypogonadism or andropause. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50:358-9.
23. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006;53:424-9.
24. 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.
25. Martínez-Jabayolas JM, Queipo-Zaragozá A, 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.
26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006;53:424-9.
31. 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.
32. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006;53:424-9.
33. 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.
34. 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.
35. Chen W, Liu ZY, Wang LH, et al. Are the Aging Male's Symptoms (AMS) scale and the Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) questionnaire suitable for the screening of late-onset hypogonadism in aging Chinese men? *Aging Male* 2013;16:92-6.
36. Rabah DM, Altaweel W, Arafa MA. Clinical assessment and validation of an Arabic Aging Male Symptoms questionnaire in patients with androgen deficiency. *Aging Male* 2011;14:33-6.
37. Bernie AM, Scovell JM, Ramasamy R. Comparison of questionnaires used for screening and symptom identification in hypogonadal men. *Aging Male*. 2014 Dec;17(4):195-8.
38. Matsumoto A, Bremner W. Serum testosterone assays- accuracy matters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:520-4.
39. 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.
40. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-92.

41. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;27(4):557-79. doi: 10.1016/j.beem.2013.05.002. Epub 2013 Jul 5. Review.
42. 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.
43. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):405-13.
44. 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.
45. Clifton S, Macdowall W, Copas AJ et al. Salivary testosterone levels and health status in men and women in the British general population: findings from the Third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (11): 3939-51.
46. Ly LP, Handelsman DJ. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex-hormone binding globulin immunoassays *European Journal of Endocrinology* 2005;105:471-8.
47. 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.
48. DeRonde W, van der Schouw YT, Pols HAP, Gooren LJG, Muller M, Grobbee DE, de Jong FH. Calculation of bioavailable and free testosterone in men: a comparison of 5 published algorithms. *Clinical Chemistry* 2006;52:1777-84.
49. Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4542-8.
50. 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 Biol Sci Med Sci* 2005;60:1451-7.
51. 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.
52. 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.

53. 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.
54. 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
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Saad, F., et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*, 2011;165:675.
59. 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.
60. 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.
61. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.Htm
62. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest* 2006; 129: 174-81. PMID: 16424429

ANEXO I

1. Pergunta Estruturada

P – paciente com hipogonadismo
I –
C –
O – Qualidade de vida, prognóstico

2. Estratégia de Busca de Evidência

As recomendações foram sustentadas pelas evidências clínicas obtidas nas bases de dados *Medline*, *Embase*, *Central Cochrane*, *Cochrane Library*.

2.1. PubMed-Medline

```
(((((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]))*

3. Seleção dos estudos

Inicialmente selecionados pelo título, sequencialmente pelo resumo, e por fim através de seu texto completo, sendo este último submetido a avaliação crítica e extração dos resultados relativos aos desfechos.

3.1. Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

3.2. Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

3.3. Avaliação crítica e força da evidência

A força da evidência dos estudos selecionados foi definida levando em consideração o desenho do estudo e os correspondentes riscos de vieses, os resultados da análise (magnitude e precisão), a relevância e a aplicabilidade (Oxford/GRADE)⁶¹.

3.4. Recuperação dos trabalhos

Recuperou-se 286 publicações científicas e, destas, 62 foram selecionadas para responder à dúvida clínica.

4. Recomendação

Foi elaborada considerando a evidência descrita e terá a sua força estimada (Oxford/GRADE)^{61,62} em 1b e 1c (graus A) ou forte, e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca. Será considerada a evidência de maior força.