

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS
CIRÚRGICAS**

Desempenho dos Questionários Massachusetts Male Aging Study (MMAS) e Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) na predição da Testosterona livre em pacientes com 40 anos ou mais atendidos em ambulatório de Urologia

Renan Desimon Cabral

Orientador: Prof. Walter José Koff

**Dissertação de Mestrado
2012**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS
CIRÚRGICAS**

**Desempenho dos Questionários Massachusetts Male Aging
Study (MMAS) e Androgen Deficiency in the Aging Male
(ADAM) na predição da Testosterona livre em pacientes com
40 anos ou mais atendidos em ambulatório de Urologia**

Renan Desimon Cabral

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, da Faculdade
De Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia
Orientador: Prof Walter José Koff

Porto Alegre

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Desimon Cabral, Renan

Desempenho dos questionários Massachusetts Male Aging Study (MMAS) e Androgen Deficiency in the aging Male (ADAM) na predição da Testosterona Livre em pacientes com 40 anos ou mais atendidos em ambulatório de Urologia / Renan Desimon Cabral. -- 2012.

91 f.

Orientador: Walter José Koff.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Testosterona Livre. 2. Envelhecimento masculino. 3. Deficiência androgênica. 4. Questionário de rastreamento. I. José Koff, Walter, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

A trajetória acadêmica é longa, demorada, extenuante e desafiadora. Muitas vezes pensamos em desistir, recuar. Para chegar até aqui, não se caminha sozinho! Durante minha vida, a ajuda de várias pessoas foi fundamental. Por isso, preciso homenageá-las nesse momento.

Em especial, o professor Dr. Walter Koff, por ter-me dado todo suporte para minha formação como Urologista, bem como ensinar-me os primeiros e fundamentais passos nessa grande especialidade. Muito obrigado!

Meu grande colega e incentivador, Dr. Tiago Rosito. Obrigado pela ajuda nessa trajetória, pelos conselhos e pela parceria profissional.

Agradeço também a Dra Luciane Buzin, que ajudou na construção e análise de todo o banco de dados desse trabalho.

À minha família, pelo carinho e apoio durante toda minha caminhada. Vocês sempre foram e serão meu pilar!

À Larissa, minha esposa, pela ajuda, compreensão e amor. Teu apoio foi fundamental. Sempre ao meu lado, compreensiva e carinhosa. Tua ajuda é o que me faz ser confiante e ter a certeza de estar no caminho certo. Te amo!!

Sumário

1. Lista de Abreviaturas	6
2. Introdução	8
3. Revisão da Literatura	11
1 . Testosterona	12
1.1 Síntese e secreção	12
1.2 Transporte no plasma	14
1.3 Regulação da secreção dos esteroides sexuais	14
2. Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino	16
2.1 Introdução	16
2.2 Fatores de risco	18
2.3 Diagnóstico	19
2.3.1 Diagnóstico clínico	19
2.3.2 Questionários de rastreamento	20
2.3.3 Diagnóstico laboratorial	22
2.4 Prevalência mundial de Hipogonadismo de Início Tardio	26
2.5 Prevalência brasileira de Hipogonadismo de Início Tardio	26
4. Objetivos	28
5. Artigo original em português	36
6. Artigo original em inglês	66

I. Lista de abreviaturas

ADAM	Adrogen Deficiency in the Aging Male
ADAMq	Adrogen Deficiency in the Aging Male questionnaire
BT	Testosterona biodisponível
BTc	Testosterona biodisponível calculada
DAEM	Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino
DE	Disfunção erétil
FSH	Hormônio folículo estimulante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
GMPc	Guanosina monofosfato cíclica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIT	Hipogonadismo de início tardio
IIEF-5	Índice Internacional de Função Erétil – Versão 5 itens
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LH	Hormônio Luteinizante
MMAS	Massachusetts Male Aging Study
MMASq	Massachusetts Male Aging Study questionnaire
NIH	National Institute of Health
PDE-5	Fosfodiesterase 5
RCQ	Relação cintura-quadril
SHBG	Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais
TL	Testosterona livre
TLc	Testosterona livre calculada
TT	Testosterona total

VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negatvo

Introdução

Com o envelhecimento da população mundial e, principalmente, em nosso país, cada vez mais pacientes apresentam sintomas e queixas relacionados à Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino, o que demonstra a importância de estudarmos esta patologia em nosso meio, onde são poucos os dados disponíveis.¹

O envelhecimento masculino está associado à um declínio gradual e progressivo dos níveis séricos de testosterona, mas a extensão desse fenômeno difere consideravelmente entre os indivíduos. Existe também uma associação entre hipogonadismo e muitos dos sintomas e sinais da idade, como diminuição da massa e força muscular, declínio cognitivo, diminuição da libido, osteoporose e aumento da gordura abdominal.²⁻⁶

Pesquisas recentes dão conta de que o DAEM e a disfunção erétil estão intimamente relacionados, sugerindo a reposição exógena de testosterona como um importante aliado no tratamento dos problemas de ereção.⁷ A Sociedade Européia de Urologia inclusive já coloca em seu último consenso a recomendação de que os pacientes com queixa de disfunção erétil tenham seus níveis de testosterona medidos.⁸

No entanto, apesar de aumentarem as evidências de que o declínio da testosterona está associado a efeitos adversos à saúde, é difícil identificar os homens que poderiam beneficiar-se da Terapia de Reposição Hormonal (TRH). Isso ocorre em função da queda lenta dos níveis de testosterona e comorbidades que mascaram os sinais e sintomas de deficiência de

androgênica. Além disso, não há consenso sobre os limites inferiores da concentração de testosterona sérica, bem como não há clareza quanto às diferenças geográficas e étnicas nestas avaliações⁹⁻¹². Inclusive, já restou demonstrado que nas últimas décadas vem ocorrendo uma diminuição dos níveis de testosterona, potencialmente atribuível à exposição ambiental e alimentação^{2,13,14}.

Dessa forma, verifica-se que a definição do Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino é um assunto em pleno desenvolvimento e estudo.

Atualmente, a dosagem de testosterona total (TT) é o principal parâmetro hormonal utilizado no diagnóstico do DAEM^{3,15-21}. Entretanto, alguns pacientes com níveis considerados normais (principalmente os níveis próximos ao limite inferior) apresentam sintomas típicos de DAEM. Nestes casos, indica-se o cálculo da Testosterona Biodisponível ou da Testosterona Livre Calculada^{7,8,17,22,23}. A testosterona circulante distribui-se da seguinte maneira: 44% ligada à Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais (SHBG), 54% ligada à albumina e 2% livre. A ligação entre a SHBG e a testosterona é uma ligação estável; já a ligação entre a albumina e a testosterona é uma ligação fraca e facilmente rompida. Portanto, considera-se testosterona biodisponível (BT) a fração ligada à albumina em adição à testosterona livre, sendo esta a fração bioativa²⁴. Com o envelhecimento, há um decréscimo progressivo da fração biodisponível pelo aumento simultâneo da SHBG²⁵⁻²⁷.

Alguns autores defendem a medida da BT como sendo um parâmetro mais fidedigno para avaliação do hipogonadismo^{12,17,28}. Da mesma maneira,

os limites normais da BT ainda não estão padronizados.

Além dos exames laboratoriais, os sintomas de hipogonadismo são fundamentais para os diagnóstico de DAEM. Para tal, vários questionários de rastreamento foram publicados e são utilizados na prática clínica, como o *Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) questionnaire*, baseado nos sintomas, e o *Massachusetts Male Aging Study (MMAS) questionnaire*, baseado nos fatores de risco para o hipogonadismo^{15,16,18-21}.

Com o aumento da expectativa de vida e, por conseguinte, aumento da população idosa, ressalta-se a importância deste trabalho que avalia os parâmetros antropométricos e hormonais no nosso meio e desempenho dos questionários de rastreamento como ferramenta de auxílio ao diagnóstico do Hipogonadismo de Início Tardio.

REVISÃO DA LITERATURA

1. TESTOSTERONA

Nos homens, testosterona (T) é essencial para o desenvolvimento e manutenção de vários tecidos específicos com ou sem funções reprodutivas. Em geral, a testosterona exerce um padrão generalizado de efeitos sobre o metabolismo, a psique e a composição corporal. Isto é mais claramente visto na diferença entre homens e mulheres¹.

Entre as principais ações da testosterona estão: espermatogênese, diferenciação sexual, controle do impulso sexual e potência no homem, eritropoiese, regulação da massa óssea e efeitos na composição corporal. Outrossim, o tecido ósseo está sujeito a forte regulação por parte da testosterona, levando à formação ou reabsorção do tecido.²⁹

1.1 Síntese e secreção

Mais de 95% da testosterona (T) é sintetizada e secretada pelas células de Leydig nos testículos. Além da produção testicular, andrógenos, tais como dehidroepiandrosterona (DHEA), seu sulfato (DHEAS), e androstenediona, produzidos no córtex da adrenal, sofrem conversão periférica em testosterona (FIGURA 1)²⁹.

A testosterona, sintetizada a partir do colesterol, é o principal esteróide produzido pelos testículos. O colesterol é transportado para dentro das mitocôndrias das células de Leydig, onde a enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol (CYP11A1) converte-o à pregnenolona. As três principais fontes de colesterol na célula de Leydig são: (1) externamente, a partir da

lipoproteína de baixa densidade (LDL) plasmática e internalização de complexos de colesterol ; (2) a partir de síntese de novo a partir de acetato; e (3) a partir de ésteres de colesterol armazenados em gotículas de lípido³⁰.

A manutenção de estoques de colesterol é parte da função da célula de Leydig; a estimulação pelo Hormônio Luteinizante (LH) evoca a mobilização do colesterol através da atividade de esterase de colesterol. A pregnenolona é transportada para fora da membrana mitocondrial até o retículo endoplasmático liso, onde é convertida em testosterona. A testosterona difunde através da membrana celular e é presa dentro do fluido extracelular e plasma sanguíneo por proteínas de ligação de esteróide.

O transporte de colesterol para a membrana interna da mitocôndria é regulada por duas proteínas de transporte: proteína reguladora aguda esteróide (StAR) e receptor benzodiazepínico periférico (PBR). A ligação do LH ao seu receptor de membrana inicia a síntese de proteínas na célula de Leydig, e o recém-sintetizado StAR contém uma sequência de sinal que lhe permite atravessar a membrana mitocondrial externa para facilitar o transporte de colesterol. A PBR forma um canal para o colesterol na membrana mitocondrial, mas não está claro se a PBR funcionalmente interage com a StAR.

As quatro principais enzimas que participam da biossíntese de testosterona a partir da pregnenolona são enzima de clivagem da cadeia lateral de colesterol, 3 β -hidroxiesteróide-desidrogenase, 17 α -hidroxilase/C17-20-liase do citocromo P450, e 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase.

1.2 Transporte no plasma

No plasma a maioria (50-60%) da Testosterona está ligada a Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais (SHBG) com elevada afinidade. A SHBG é sintetizada no fígado e sua concentração pode ser afetada por um número de condições clínicas (Tabela 1). A SHBG também se liga à 20-40% do estrogênio circulante. Cerca de 40% a 50% da T circulante está ligada à albumina com baixa afinidade. Apenas 1% a 2% da T permanece livre. A T livre e a T ligada à albumina representam as frações disponíveis para a ação biológica e são, portanto, referido como o T biodisponível (BT).

A T não-ligada difunde-se passivamente através das membranas celulares para a célula alvo, onde se liga ao receptor de androgênio específico (AR).

A ligação albumina-testosterona desaparece durante o trânsito pelo tecido e, assim, torna-se biodisponível. A ligação da testosterona com a SHBG, por outro lado, impede a difusão do hormônio pela corrente sanguínea até o tecido alvo, evitando assim a ligação com os receptores intracelulares de androgênio e estrogênio. A ligação com SHBG também diminui a taxa de depuração metabólica de T. ^{9,13,14,31}

1.3 Regulação da secreção dos esteróides sexuais

1.3.1 Testículos

A testosterona é secretada de forma pulsátil sob o controle do LH. A

regulação do LH envolve interações entre o hipotálamo, hipófise anterior e os testículos, uma relação conhecida como o eixo hipotálamo-hipófise-testicular. A secreção do LH a partir da hipófise anterior é controlada pelo Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). O GnRH também é secretado de uma forma pulsátil até o sistema hipofisário. Ele, por sua vez, desencadeia secreção pulsátil do LH pela ligação aos receptores hipofisários. Já o LH, liga-se a receptores de LH nas células Leydig, ativando uma cascata de sinalização mediada por AMPc, que estimula a expressão de enzimas envolvidas na biossíntese de T. Um aumento de T plasmático irá inibir a secreção de LH, agindo tanto no nível da hipófise quanto do hipotálamo. Este feedback negativo é parcialmente mediado por aromatização de T em Estradiol (E2) ^{1,32}.

1.3.2 Glândulas Supra-Renais

Em contraste com LH, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é o principal determinante da produção de andrógenos na glândula adrenal. O ACTH na verdade não estimula a síntese e liberação apenas de glicocorticóides, mas também de andrógenos via mecanismos AMP cíclico - dependentes. A função do ACTH sobre a síntese dos esteróides é a de aumentar a produção de colesterol, bem como o transporte de colesterol através da membrana mitocondrial e a ligação com a enzima de clivagem da cadeia lateral (P450), aumentando assim a produção de pregnenolona. ^{28,32}

2. Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino

2.1 Introdução

Por muitos anos, estratégias de reposição hormonal focaram principalmente no 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 nas duas últimas décadas. Esse fato coincide com uma tendência mundial, que mostra um aumento da porcentagem de homens mais velhos, inclusive na América Latina.

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. Existe uma tendência de associar esses sintomas ao declínio androgênico associado ao envelhecimento.

Geralmente uma correlação, ainda que fraca, 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. Por essa razão, o diagnóstico da deficiência androgênica no envelhecimento masculino deve ser baseado na

sintomatologia clínica e alterações bioquímicas, com dosagens de testosterona abaixo do nível mínimo de jovens adultos. Vários estudos de boa evidência indicam que há uma parcial diminuição dos níveis de testosterona com o envelhecimento e aumento da SHBG, ou globulina carreadora 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 carreadora de hormônios sexuais em 1,3% ao ano. O nível dessa diminuição é correlacionada com o estado de saúde, isto é, homens portadores de doenças crônicas apresentam uma redução maior e mais rápida desses níveis.

Existem três fatores que, associados, levam à queda nos níveis plasmáticos de testosterona: declínio na função testicular, um declínio da atividade do eixo hipotálamo-hipófise, e, como já citado anteriormente, um aumento nos níveis de hormônios sexuais globulina (SHBG).

O declínio da função testicular tem como causas a diminuição do aporte vascular, em função do envelhecimento, diminuição do número de células de Leydig e insensibilidade gradativa dos testículos ao Hormônio Luteinizante (LH). Em segundo lugar, há uma diminuição relacionada à idade do eixo hipotálamo-hipófise, de tal modo que tanto a frequência do pulso quanto a amplitude da secreção de gonadotrofinas é reduzida, resultando em um nível mais baixo de estimulação dos testículos para produzir testosterona. Em terceiro lugar, com o envelhecimento, há um aumento nos níveis de SHBG, reduzindo os níveis de testosterona livre no plasma e,

consequentemente, sua ação nos tecidos.

2.2 Fatores de risco

Além do avanço da idade, vários fatores de risco adicionais foram identificados em associação com os sintomas e as características de HIT. Como parte da avaliação completa do paciente apresentando HIT, é importante considerar co-morbidades que possam estar subjacentes, pois estas podem afetar o curso do tratamento e as opções terapêuticas.

Sabe-se, há alguns anos, que os pacientes com diabetes tipo 2 apresentam uma maior prevalência de baixos níveis de testosterona. Mesmo quando são feitos ajustes para idade e índice de massa corporal (IMC), cerca de 21% dos homens com diabetes têm níveis baixos de testosterona em comparação com 13% dos não-diabéticos controles. Como a maioria dos indivíduos com diabetes tipo 2 são mais velhos, e muitos também são obesos e apresentam síndrome metabólica, tem sido difícil estabelecer se há alguma característica única na diabetes que afete a função gonadal, levando ao hipogonadismo. De fato, hoje existe um debate que surgiu após a publicação de dados de grandes estudos transversais, quanto à possibilidade do hipogonadismo ser visto como um fator de risco para diabetes ou vice-versa³³.

A obesidade, isoladamente ou em associação com a diabetes, também parece ser um fator de risco para hipogonadismo. Há uma relação inversa entre o IMC e os níveis de testosterona, sugerindo que com o aumento de peso, a produção de testosterona diminui³⁴. Mudanças em vários

hormônios ocorrem nos obesos, com alterações observadas nos níveis de hormônio do crescimento, insulina, leptina, e DHEA, bem como nos níveis de testosterona, os quais podem afetar a composição corporal, metabolismo e humor. A obesidade, particularmente obesidade visceral, predispõe o paciente a diabetes tipo 2. Determinar o impacto de várias doenças concomitantes sobre hipogonadismo em homens obesos e idosos é uma arte complexa. O que se sabe é que tanto obesidade, quanto a diabetes, estão associados com a diminuição nos níveis de testosterona total e SHBG. Cerca de 64% dos homens com obesidade e diabetes apresentam níveis baixos de testosterona total, comparados com 38% de indivíduos sem diabetes³⁴.

Outros fatores de risco relatados para hipogonadismo e HIT incluem desnutrição, tabagismo, alcoolismo e doença crônica.

2.3 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.

2.3.1 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 da 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.

- *Depressão*: níveis de testosterona biodisponível foram 17% mais baixos em homens entre 50 a 89 anos com depressão categoricamente definida.
- *Diminuição do tecido muscular, aumento do tecido fibroso muscular e diminuição de alguns aspectos da força muscular.*
- *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.
- *Osteopenia e osteoporose*: diminuição da densidade mineral óssea resultando em osteopenia e osteoporose.
- *Diminuição do volume testicular.*

2.3.2 Questionários de rastreamento

Com o aumento no interesse pelo hipogonadismo de início tardio, foi necessária a criação de instrumentos objetivos para o diagnóstico desta doença. Dessa forma, vários questionários de rastreamento foram desenvolvidos e divulgados na última década³⁵.

Para este trabalho, selecionamos dois dos questionários mais utilizados e recomendados: o *Androgen Deficiency in the Aging Male*

Questionnaire (ADAMq ou questionário de Saint Louis) e o Massachusetts Male Aging Study Questionnaire (MMASq ou Escala de Smith)¹⁸.

Androgen Deficiency in the Aging Male Questionnaire

Este questionário foi desenvolvido a partir da experiência da Universidade de Saint Louis. Ele é baseado em sintomas de hipogonadismo. São utilizadas questões relacionadas a 10 sintomas comumente observados em pacientes idosos com níveis baixos de Testosterona Biodisponível (BT). O resultado positivo no ADAMq é definido como uma resposta positiva (sim) nas questões 1 ou 7 ou outras 3 quaisquer. Este questionário demonstrou em pesquisas anteriores alta sensibilidade e razoável especificidade. Além de ser um ferramenta diagnóstica importante em homens com mais de 40 anos, tem demonstrado utilidade na avaliação da resposta à terapia de reposição de testosterona. ^{36,36-39}

Massachusetts Male Aging Study Questionnaire

Este questionário foi criado a partir do instrumento utilizado pelos pesquisadores do *Massachusetts Male Aging Study*, que avaliou 1660 homens entre 40 e 79 anos, de 1986 à 1995. O questionário base tinha 34 itens preditores de deficiência de testosterona: idade, obesidade, doenças crônicas (diabetes, doenças cardíacas, artrite, asma), sintomas de stress (distúrbios do sono, cefaléia, irritabilidade, depressão) e comportamento (ingestão de álcool, tabagismo) ^{16,18,40}.

Deste questionário, após análise estatística, resultou um mais compacto e útil para a aplicação na prática clínica diária com apenas 8 itens, sendo o escolhido em nosso trabalho. Ele baseia-se em fatores de risco para hipogonadismo: idade, IMC, diabetes, asma, cefaléia crônica, alterações do sono, personalidade dominante e tabagismo. Este instrumento demonstrou aceitável sensibilidade e especificidade no diagnóstico do hipogonadismo, sendo facilmente administrado a pacientes leigos com mais de 40 anos. Além disso, encoraja homens em risco de deficiência de testosterona a procurar avaliação profissional.¹⁶

2.4 Diagnóstico laboratorial

Atualmente, existem dúvidas a respeito de qual seria o melhor parâmetro para o diagnóstico do Hipogonadismo: a Testosterona total ou a testosterona livre.¹³ Esta pergunta surgiu após a publicação da teoria do “hormônio livre” por Pardridge, em 1986. Seu trabalho foi um dos primeiros a levantar a hipótese de que os níveis de Testosterona Livre seriam diretamente aos efeitos orgânicos da testosterona e, portanto, deveriam ser mais valorizados na prática clínica^{14,41}. Todavia, a dosagem de TT continua sendo a mais utilizada nos consultórios ainda hoje. Esta deve ser coletada preferencialmente entre às 07h e 11h, já que existe uma variação diário na secreção da testosterona.²⁴ (FIGURA 2).

Entretanto, cada vez mais especialistas e sociedades médicas têm recomendado a medida da TL como parte da avaliação do HIT, principalmente quando a TT está perto do limite inferior. Além disso, parece

cada vez mais claro que a TL correlaciona-se melhor com os sintomas clássicos de deficiência androgênica.^{31,37,42}

Com relação ao método a ser utilizado no diagnóstico, o debate permanece. Quatro diferentes tipos de abordagens têm sido propostas para a medição da testosterona livre: medição indireta através da diálise de equilíbrio, ultrafiltração, medida direta usando a metodologia empregada nos ensaios diagnósticos de T4 Livre (por radioimunoensaio) e a Testosterona Livre Calculada (cálculo estequiométrico).

A avaliação indireta por equilíbrio de diálise é considerada o padrão-ouro atualmente. Ela é baseada na passagem de substâncias de baixo peso molecular através de uma membrana com um peso molecular pré-determinado. Assim a testosterona livre move-se através da membrana a partir da amostra de soro para o dialisado ao longo do tempo, mas a Testosterona ligada às proteínas (por exemplo, SHGB) é retida no soro. A TL no dialisado é medido através de um processo de detecção de isótopos radioativos. Os resultados podem sofrer interferência do pH, da temperatura e a da diluição da amostra. Entretanto, este método é extremamente trabalhoso, demorado e com alto custo, sendo utilizada apenas em centros de pesquisa.

A ultrafiltração é também considerada um método de referência. A TL, a partir do soro, é forçada a atravessar uma membrana seletiva por ultracentrifugação até o dialisado e, em seguida, medida por um processo de detecção de isótopo radioativo. Embora o método é mais rápido e automatizado que diálise de equilíbrio, ainda é considerado um ensaio

manual e demorado, o que explica por que ela também só está disponível em poucos laboratórios mundo afora.

Outro método laboratorial para medida da Testosterona Livre é o **Radioimunoensaio (RIA)**. Devido à pouca disponibilidade e ao alto custo dos métodos de referência para a avaliação da testosterona livre, a medida “direta” da TL foi desenvolvida como kits comercialmente disponíveis inicialmente para o diagnóstico de hirsutismo em mulheres. Neste método, um análogo radio-marcado da testosterona compete com a TL pelo anticorpo que está ligado à superfície do tubo de ensaio. A premissa desse teste é que a testosterona análoga teria uma baixa afinidade pelo SHBG e pela albumina, não ligando-se a eles durante o ensaio. Todavia, os valores para homens normais são cerca de 10 vezes inferiores aos valores obtidos em métodos de referência, o que causa preocupação à respeito da acurácia do método. É um exame que tem sido extremamente criticado nos últimos anos, inclusive com recomendações, por parte de sociedades médicas, de que seja abandonado. Entretanto, muitos laboratórios continuam usando-o como rotina.

Mais de uma década atrás, *Rosner* foi um dos primeiros a chamar a atenção para os problemas do método direto de avaliação da TL, concluindo então que "as evidências mostram que o Radioimunoensaio direto (RIA) é extremamente impreciso, subestimando a concentração de T"⁴³. Estudos posteriores que compararam a RIA com diálise de equilíbrio realizados por *Winters* e *Vermeulen* confirmaram estas discrepâncias, e em 2008, *Fritz e col.* voltaram a concluir que, como o RIA " não é capaz de detectar ou quantificar a TL, não deve ser usado como método de avaliação da testosterona livre"^{26,44,45}. Não é totalmente claro que constituinte(s) são medidos pelos

métodos baseados em radioimunoensaio, mas a TL medida por este método simplesmente correlaciona-se com TT e não com TL, como medidos por outros métodos. *Fritz e col* publicaram que a não-especificidade do método pode ser devido à ligação dos complexos testosterona-proteínas ao anticorpo T, enquanto outros estudos sugerem que os resultados são afetados pelo nível de SHBG⁴⁵.

Atualmente, recomenda-se o uso da **Testosterona Livre calculada**, que tem mostrado melhor correlação com a testosterona livre obtida por método de diálise.^{46,47} Este método usa as concentrações de TT, SHBG e albumina para, através do método de estequiometria, chegar às concentrações de TL. Esta fórmula aproxima-se muito dos resultados obtidos com o equilíbrio de diálise (padrão-ouro).

Os resultados da TLc podem variar muito entre laboratórios, pelos diferentes kits utilizados para avaliação da TT, SHBG e albumina. Estes resultados podem ser ainda mais discrepantes se o próprio laboratório usar kits de diferentes fabricantes. Por essa razão, é importante que os próprios laboratórios validem os intervalos de referencia da TLc. Além disso, grande parte dos laboratórios, visando diminuir custos, não medem a albumina, assumindo um valor de 4.3g/dl. Embora esse valor possa ser utilizado na maioria dos casos, certamente ocorreram erros em paciente com doença renal ou hepática severa.

2.5 Prevalência mundial de Hipogonadismo de Início Tardio

A prevalência do Hipogonadismo em homens com mais de 40 anos é extremamente elevada. Em um estudo longitudinal realizado por Harman e col a prevalência de Testosterona Total abaixo do limite inferior do estudo (<325 ng/dL) foi de 20% entre os homens com mais 60 anos e 50% entre os com mais de 80 anos de idade. Em outro trabalho, Araújo e col demonstraram que, embora quase um quarto daqueles com idade 30 a 79 anos tinham níveis baixos de Testosterona total (<300 ng / dL), mais de 18% de homens com idade entre 70 a 79 anos apresentava hipogonadismo em conjunto com pelo menos um sintoma específico (baixa libido, disfunção erétil, osteoporose / fraturas osteoporóticas) ou pelo menos dois sintomas inespecíficos de Testosterona baixa (distúrbios do sono, humor deprimido, letargia, diminuição do desempenho físico)^{48,49}. Mesmo quando se utiliza uma definição mais rigorosa de HIT, em que pelo menos três sintomas sexuais são necessários na presença de níveis baixos de Testosterona total, uma proporção significativa de homens mais velhos apresentam o diagnóstico, com uma prevalência de 3,2% naqueles com idade entre 60 e 69 anos e 5,1% entre 70 e 79 anos⁵⁰.

Em virtude das tendências atuais de crescimento populacional, estima-se que o número de indivíduos com 65 anos ou mais nos Estados Unidos vai mais que dobrar entre 2000 e 2030. Pode-se imaginar, a partir desses dados, a prevalência do hipogonadismo deve seguir a mesma linha mundialmente¹.

2.6 Prevalência brasileira de Hipogonadismo de Início Tardio

Os dados brasileiros sobre a prevalência de hipogonadismo ainda são raros e pouco consistentes. Os resultados mais recentes ficam

entre 12,2% e 19,8% de homens hipogonádicos, dependendo da idade e valores utilizados como limite inferior de Testosterona Total^{51,52}. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) estimam que a população de brasileiros com mais de 60 anos passe dos atuais 9 milhões (cerca de 9% da população total do país) para 30 milhões (13%), entre 2010 e 2020. Logo, temos uma população de cerca de 1 milhão e 100 mil pacientes hipogonádicos, podendo chegar à 3 milhões e 660 mil pacientes em 10 anos.

OBJETIVOS

1. Objetivos gerais

- Avaliar sintomas de HIT através de questionários de rastreamento em homens com 40 anos ou mais participantes de programa de rastreamento de câncer de próstata do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2. Objetivos específicos

- Avaliar os níveis de TT, TLc e BTc segundo as diferentes faixas etárias
- Avaliar o desempenho de questionários de rastreamento de HIT (ADAMq e MMASq), através de critérios como sensibilidade e especificidade.
- Comparar os níveis das frações de testosterona (TT, TLc e BTc) entre os pacientes com sintomas de HIT e os sem sintomas de HIT segundo os questionários de rastreamento.

Referências:

1. MD JBS and MD JR: Androgen Deficiency in Aging and Metabolically Challenged Men. *Urologic Clinics of NA* 2012; **39**: 63–75.
2. Andersson A-M, Jensen TK, Juul A, et al: Secular decline in male testosterone and sex hormone binding globulin serum levels in Danish population surveys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; **92**: 4696–4705.
3. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al: Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; **95**: 2536–2559.
4. Charlton R: Ageing male syndrome, andropause, androgen decline or mid-life crisis? *The Journal of Men's Health & Gender* 2004; **1**: 55–59.
5. Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, et al: Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clinical Endocrinology* 2005; **62**: 64–73.
6. Miller KK: Androgen deficiency: effects on body composition. *Pituitary* 2008; **12**: 116–124.
7. Kang JI, Ham BK, Oh MM, et al: Correlation between Serum Total Testosterone and the AMS and IIEF Questionnaires in Patients with Erectile Dysfunction with Testosterone Deficiency Syndrome. *Korean J Urol* 2011; **52**: 416.
8. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, et al: EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An Update. *Eur Urol* 2006; **49**: 806–815.
9. de Ronde W: Associations of Sex-Hormone-Binding Globulin (SHBG) with Non-SHBG-Bound Levels of Testosterone and Estradiol in Independently Living Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; **90**: 157–162.
10. Travison TG, Araujo AB, O'Donnell AB, et al: A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; **92**: 196–202.
11. Elin RJ and Winters SJ: Current controversies in testosterone testing: aging and obesity. *Clin. Lab. Med.* 2004; **24**: 119–139.
12. Giton F, Urien S, Born C, et al: Determination of Bioavailable Testosterone [Non Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)-Bound Testosterone] in a Population of Healthy French Men: Influence of Androstenediol on Testosterone Binding to SHBG. *Clinical Chemistry* 2007; **53**: 2160–2168.

13. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al: Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; **92**: 405–413.
14. Partridge WM: Serum bioavailability of sex steroid hormones. *Clin Endocrinol Metab* 1986; **15**: 259–278.
15. Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al: Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; **49**: 1239–1242.
16. Smith KW, Feldman HA and McKinlay JB: Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clinical Endocrinology* 2000; **53**: 703–711.
17. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. In: Vol 159. 2008; pp 507–514.
18. Morley JE, Perry HM III, Kevorkian RT, et al: Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006; **53**: 424–429.
19. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ, Nakhai-Pour HR, et al: Low testosterone concentrations and the symptoms of testosterone deficiency according to the Androgen Deficiency in Ageing Males (ADAM) and Ageing Males' Symptoms rating scale (AMS) questionnaires. *Clinical Endocrinology* 2011; **74**: 488–494.
20. Heinemann LAJ, Saad F, Zimmermann T, et al: The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes* 2003; **1**: 15.
21. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, et al: Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; **73**: 1016–1025.
22. Pohnolzer A, Temml C, Mock K, et al: Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol* 2005; **47**: 80–5; discussion 85–6.
23. Riedner CE, Rhoden EL, Ribeiro EP, et al: Central Obesity is an Independent Predictor of Erectile Dysfunction in Older Men. *The Journal of Urology* 2006; **176**: 1519–1523.
24. Lepage R: Measurement of testosterone and its sub-fractions in Canada. *Clinical Biochemistry* 2006; **39**: 97–108.
25. Araujo AB, Durante R, Feldman HA, et al: The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med*

- 1998; **60**: 458–465.
26. Vermeulen A: A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; **84**: 3666–3672.
 27. Selvin E, Burnett AL and Platz EA: Prevalence and Risk Factors for Erectile Dysfunction in the US. *The American Journal of Medicine* 2007; **120**: 151–157.
 28. Bjorndahl L, Giwercman A and Tournaye H: *Clinical Andrology: EAU/ESAU Course Guidelines*. 1st ed. (Edited by L Bjorndahl, A Giwercman, H Tournaye, et al). Informa Healthcare; 2010.
 29. Hon WSM, Hon AJW, MD LRK, et al: *Campbell-Walsh Urology* 10th Edition. 10th ed. Saunders; 2011.
 30. Page ST, Mohr BA, Link CL, et al: Higher testosterone levels are associated with increased high-density lipoprotein cholesterol in men with cardiovascular disease: results from the Massachusetts Male Aging Study. *Asian J. Androl.* 2008; **10**: 193–200.
 31. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, 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.
 32. Mammi C, Calanchini M, Antelmi A, et al: Androgens and adipose tissue in males: a complex and reciprocal interplay. *Int J Endocrinol* 2012; **2012**: 789653.
 33. Betancourt-Albrecht M and Cunningham GR: Hypogonadism and diabetes. *Int. J. Impot. Res.* 2003; **15 Suppl 4**: S14–20.
 34. Tan RS and Pu SJ: Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Int. J. Androl.* 2002; **25**: 195–201.
 35. Bettocchi C: Late-Onset Hypogonadism (LOH): Incidence, Diagnosis, and Short-Term Effects. *European Urology Supplements* 2005; **4**: 4–9.
 36. Martínez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragoza A, Rodríguez-Navarro R, et al: 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**: 1760–1767.
 37. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, et al: Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int. J. Epidemiol.* 2011; **40**: 189–207.
 38. Chueh K-S, Huang S-P, Lee Y-C, et al: The Comparison of the Aging Male Symptoms (AMS) Scale and Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) Questionnaire to Detect Androgen Deficiency in Middle-

- Aged Men. *J. Androl.* 2012.
39. Blümel JE, Chedraui P, Gili SA, et al: Is the Androgen Deficiency of Aging Men (ADAM) questionnaire useful for the screening of partial androgenic deficiency of aging men? *Maturitas* 2009; **63**: 365–368.
 40. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al: Erectile Dysfunction and Coronary Risk Factors: Prospective Results from the Massachusetts Male Aging Study. *Preventive Medicine* 2000; **30**: 328–338.
 41. Morales A, Collier CP and Clark AF: A critical appraisal of accuracy and cost of laboratory methodologies for the diagnosis of hypogonadism: the role of free testosterone assays. *Can J Urol* 2012; **19**: 6314–6318.
 42. Anawalt BD, Hotaling JM, Walsh TJ, et al: Performance of Total Testosterone Measurement to Predict Free Testosterone for the Biochemical Evaluation of Male Hypogonadism. *J Urol* 2012: 1–5.
 43. Rosner W: Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; **82**: 2014–2015.
 44. Winters SJ, Kelley DE and Goodpaster B: The analog free testosterone assay: are the results in men clinically useful? *Clinical Chemistry* 1998; **44**: 2178–2182.
 45. Fritz KS, McKean AJS, Nelson JC, et al: Analog-Based Free Testosterone Test Results Linked to Total Testosterone Concentrations, Not Free Testosterone Concentrations. *Clinical Chemistry* 2008; **54**: 512–516.
 46. Miller KK, Rosner W, Lee H, et al: Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; **89**: 525–533.
 47. Halmenschlager G, Rhoden EL and Riedner CE: Calculated free testosterone and radioimmunoassay free testosterone as a predictor of subnormal levels of total testosterone. *Int Urol Nephrol* 2011.
 48. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; **86**: 724–731.
 49. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al: Prevalence of Symptomatic Androgen Deficiency in Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; **92**: 4241–4247.
 50. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, et al: Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med* 2010; **363**: 123–135.
 51. Nardoza Júnior A, Szelbracikowski SDS, Nardi AC, et al: Age-related

- testosterone decline in a Brazilian cohort of healthy military men. *Int Braz J Urol* 2011; **37**: 591–597.
52. Clapauch R, Braga DJ de C, Marinheiro LP, et al: Risk of late-onset hypogonadism (andropause) in Brazilian men over 50 years of age with osteoporosis: usefulness of screening questionnaires. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; **52**: 1439–1447.

Apêndice

Tabela 1- Diferentes condições clínicas que podem estar associadas com o aumento ou uma diminuição de SHBG Concentração.

Diferentes condições clínicas que podem estar associados a um aumento ou uma diminuição de SHBG Concentração.	
Aumento de SHBG	Envelhecimento Deficiência androgênica Deficiência de GH Tireotoxicose Tratamento com estrogênio Cirrose alcoólica Hepatite
Diminuição de SHBG	Tratamento com androgênios Hipotireoidismo Obesidade Hiperinsulinemia Hipercolesterolemia Acromegalia Síndrome nefrótica Familiar

Figura 1 – Biosíntese de testosterona. A testosterona é sintetizada a partir do colesterol por uma sequência de cadeias enzimáticas dentro das células de Leydig, localizadas no interstício do testículo.

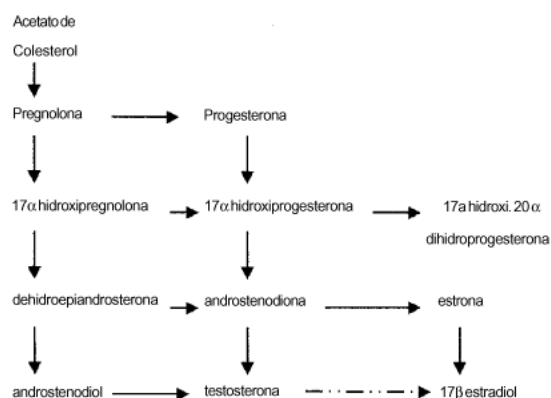
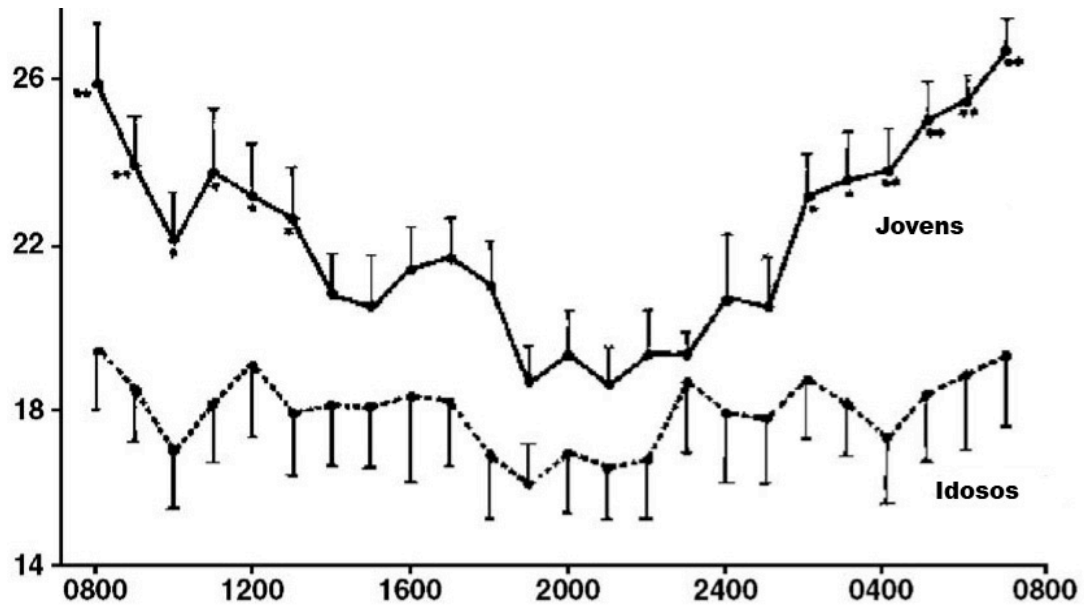


Figura 2 – Ritmo circadiano da concentração plasmática de testosterona. Eixo X: Horário. Eixo Y: Testosterona em nmol/l. Adaptado de Lepage R. (pág 101)²⁴.



ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

Desempenho dos Questionários Massachusetts Male Aging Study (MMAS) e Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) na predição da Testosterona livre em pacientes com 40 anos ou mais atendidos em ambulatório de Urologia

Renan Desimon Cabral¹, Luciane Busin¹, Walter José Koff¹.

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RESUMO

Objetivo: Atualmente, a medição de Testosterona Livre calculada é considerado como sendo o padrão-ouro no diagnóstico do hipogonadismo em homens, porém, não está disponível para todos os indivíduos com suspeita de diminuição da função testicular. Portanto, avaliamos se o questionário Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) e o questionário Massachusetts Male Ageing Study (MMAS) poderiam ser utilizados como substitutos das determinações bioquímicas na identificação de hipogonadismo em homens com 40 anos ou mais.

Métodos: Foram analisados 460 homens, com 40 anos ou mais de idade, participantes voluntários do programa de rastreamento de câncer de próstata do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foi avaliada a capacidade dos questionários ADAM e MMAS de identificar homens com níveis baixos de Testosterona Total, Livre Calculada e Biodisponível.

Resultados: A sensibilidade e especificidade do questionário ADAM, com relação à Testosterona Livre Calculada, foram de 73,6% e 31,9%, respectivamente. O uso de ADAM resultou em uma classificação adequada da nossa população em indivíduos normais ou hipogonádicos em 52,75% dos casos. Para o questionário MMAS, a sensibilidade foi calculada em 59,9% e a especificidade em 42,9%. Com o seu uso, a classificação dos pacientes foi realizada corretamente em 51,4% dos casos.

Conclusão: Os questionários ADAM e MMAS têm uma sensibilidade adequada para identificar homens com baixos níveis de testosterona livre. No entanto, devido à sua falta de especificidade, estes testes não podem ser utilizados como um substitutos da dosagem de Testosterona Livre Calculada em homens com 40 anos ou mais em nosso meio.

Palavras-chave: Testosterona livre, envelhecimento masculino, questionário de rastreamento, DAEM.

INTRODUÇÃO

Durante o século passado, a expectativa de vida aumentou rapidamente na maioria dos países desenvolvidos, chamando a atenção para as condições fisiológicas ou patológicas que afetam especificamente os indivíduos idosos ^{1,2}.

Em ambos os sexos, a função gonadal diminui com a idade. O processo de envelhecimento nos homens envolve modificações nos níveis hormonais, com repercussões psicológicas e físicas de intensidade variável e mais gradual. No homem jovem, cerca de 54% da testosterona circulante está ligada de forma não-específica à albumina (ligação de baixa afinidade) e 44% ligada especificamente à Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais (SHBG, ligação de alta afinidade), enquanto que 1 a 3% está desacoplada, sendo conhecida como Testosterona Livre (TL). A TL e a testosterona ligada à albumina constituem a testosterona biodisponível (TB), visto que ambas têm atividade biológica³.

Com o passar dos anos, há uma queda gradual da concentração sérica de testosterona total e um aumento progressivo da SHBG. Conseqüentemente, ocorre uma diminuição da testosterona biodisponível e dos seus efeitos teciduais. Homens idosos com baixos níveis de testosterona podem experimentar diminuição da libido, com ou sem disfunção erétil, bem como perda de força muscular, alterações psicológicas, principalmente depressão e aumento do risco de osteoporose. Este conjunto de sintomas é conhecido atualmente como Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino (DAEM). No entanto, estes sintomas não são específicos o suficiente para serem considerado patognomônicos, o que torna difícil

distinguir o DAEM do envelhecimento natural simplesmente pela avaliação de sintomas^{4,5}.

Até agora, o padrão-ouro para o diagnóstico de hipogonadismo primário ou secundário tem sido a medida da concentração sérica de testosterona livre. Entretanto, devido a restrições econômicas e técnicas, não está disponível para qualquer indivíduo com suspeita de DAEM em nosso meio^{1,6}.

Ao longo das últimas duas décadas, temos visto o surgimento de vários questionários criados com o intuito de identificar pacientes candidatos à terapia de reposição hormonal. Apesar de terem sido atingidos resultados satisfatórios com tais instrumentos, a substituição completa da avaliação laboratorial ainda não foi demonstrada inequivocamente⁷.

O objetivo do nosso estudo foi avaliar se um questionário auto-administrado pode ser usado como um substituto para o teste de Testosterona Livre na identificação do Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino. Para tanto, utilizamos o questionário Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) e o questionário Massachusetts Male Ageing Study (MMAS) ou Escala de Smith.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi submetido à aprovação do comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido.

Neste estudo transversal, realizado no ano de 2010, foram selecionados do sexo masculino com 40 anos ou mais. Os mesmos foram

recrutados junto ao programa anual de rastreamento de câncer de próstata do HCPA. O tamanho da amostra, para obter-se um poder de 80% e um nível de significância de $p=0,05$, foi calculado em 223 pacientes.

Os critérios de exclusão foram pacientes com doenças crônicas severas que pudessem interferir nos níveis séricos de testosterona (ex: diabetes, insuficiência cardíaca congestiva...), uso abusivo de álcool e/ou drogas ilícitas, pacientes submetidos à cirurgias recentemente e câncer de próstata.

Os pacientes foram convidados a responder o questionário ADAM e o questionário MMAS. O questionário ADAM consiste em 10 questões que descrevem os sintomas mais comuns da deficiência androgênica e é dividido em três grupos ou dimensões: disposição física, humor e desempenho sexual. O questionário é considerado positivo (A+) se o paciente responde SIM para qualquer questão relacionada ao desempenho sexual ou pelo menos 3 respostas positivas para os outros grupos. O teste é considerado negativo (A-) nas outras hipóteses (ANEXO 1). Já o questionário MMAS procura identificar os 8 itens que melhor relacionam-se com o risco de desenvolver o hipogonadismo (por ordem de importância): a) Diabetes; b) Obesidade (divido em três níveis conforme IMC) ; c) idade maior que 60 anos; d) prevalência de cefaléia; e) tabagismo; f) asma em tratamento; g) personalidade dominante (principalmente no trabalho) e h) Horas de sono por noite. A pontuação mínima neste questionário é 0 (zero) e a máxima 15 (quinze) (ANEXO 2). O questionário MMAS foi considerado positivo quanto a pontuação atingia 5 ou mais pontos.

Após o preenchimento dos questionários, os pacientes eram encaminhados à consulta e submetidos à anamnese sumária e exame físico para medida de peso (kg), de altura (cm) e da circunferência da cintura e quadril (cm). O Índice de Massa Corporal foi calculado com a fórmula = peso/altura² e a relação cintura- quadril (RCQ) pela fórmula Circunferência abdominal / circunferência do quadril.

Transcorrida esta etapa, eram coletas amostras de sangue (sempre entre 09:00 e 11:00h) para medida de Testosterona Total (TT), da Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais (SHBG) e albumina. Todos os exames foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O material foi centrifugado e o soro separado para análise. A Testosterona Total foi dosada pelo método de radioimunoensaio (DSL-4000 Active); a SHBG foi determinada por eletroquimioluminescência (Modular E170- Roche); e a albumina por ensaio colorimétrico (verde bromocresol, Modular P – Roche).

A Testosterona Livre foi indiretamente obtida através da fórmula proposta por Vermeulen colaboradores¹:

$$TL = ([TT] - (N \times [TL])) / (K_{SHBG} \{SHBG - [TT] + N [TL]\})$$

Onde $N = 1 + K_A \times [A]$; $[TT]$ = Testosterona total em mol/l; $[SHBG]$ = Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais em mol/l, $[A]$ = albumina sérica em mol/l; K_{SHBG} = constante de afinidade da testosterona pela SHBG = 1×10^9 mol/l; K_a = constante de afinidade da testosterona pela albumina = $3,6 \times 10^4$ mol/l.

Utilizamos como limites de referência os valores de 346 ng/dl (12 nmol/l) para Testosterona Total e de 65pg/ml (225 pmol/l) para Testosterona Livre Calculada, conforme as últimas recomendações⁸. Ainda não há um consenso para os limites da normalidade da Testosterona Biodisponível Calculada; dessa maneira, o valor adotado foi baseado na revisão da literatura: 150 ng/dl (5,3 nmol/l)⁹.

Foram avaliados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) dos questionários ADAM e MMAS.

A análise estatística foi realizada com o pacote Statistical Package for Sciences for the Social Sciences (SPSS), versão 21 para Mac OS X. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para atestar normalidade dos dados. A correlação dos dados foi feita através do Teste de Correlação de Pearson (*r*). A comparação dos parâmetros androgênicos de acordo com a faixa etária foi realizada através da Análise de Variância Simples (One-way ANOVA) e teste post hoc de Tukey. As análises estatísticas para variáveis qualitativas foram realizadas com o teste do qui-quadrado. A comparação das médias de idade, níveis hormonais, IMC, RCQ, e circunferência abdominal foi feita com o teste *t* de Student. O valor de $p = < 0,05$ foi considerado como significativo para as análises.

RESULTADOS

Ao final do estudo, foram analisados 465 pacientes do sexo masculino com 40 anos ou mais. A estratificação por faixa etária foi definida em 4

grupos: 40-49 anos (23,7%); 50-59 anos (34,6%); 60-69 anos (32,7%); \geq 70 anos (8,9%).

As principais queixas apresentadas pela amostra de pacientes foram classificadas com miccionais/urinários (19,6% - n=91); sexuais (16,1% - n=75); miccionais/urinários e sexuais (6,7% - n=31); outras queixas (4,7% - n=22) e nenhuma queixa (52,9% - n=246).

Os parâmetros androgênicos e características de base dos pacientes são apresentados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Foi demonstrada uma correlação negativa entre a idade dos pacientes e os níveis de Testosterona Total ($r = 0,102$; $p 0,028$) (Figura 1) e Testosterona Livre Calculada ($r = 0,151$, $p < 0,001$) (Figura 2). Também foi demonstrada correlação negativa entre a Testosterona Total e o Índice de Massa Corporal, circunferência abdominal e relação cintura-quadril (Tabela 3)

A Tabela 2 compara os parâmetros androgênicos por faixa etária. Foi observado um declínio significativo dos níveis de TT, TLc e TBc relacionado com o aumento da idade. Por outro lado, a idade levou a um aumento gradual da SHBG. Do total de 459 pacientes, 223 (48,58%), foram classificados como hipogonádicos tendo como referência a Testosterona livre calculada e 166 (36,16%) a Testosterona Total.

Com relação ao questionário ADAM, 70,8% (326/460) dos pacientes que responderam o questionário foram classificados como positivos (A+), enquanto apenas 29,2% (134/460) como negativos (A-). Essa proporção tem variações conforme a faixa etária analisada (Tabela 4). A Tabela 5 apresenta a comparação dos níveis androgênicos entre pacientes classificados como ADAM positivos e ADAM negativos. Encontramos diferença estatisticamente

significativa com relação à Testosterona Livre Calculada ($p < 0,03$) e Testostosterona Biodisopnível ($p < 0,009$) (Figuras 5 e 6).

O gráfico com a curva ROC (Receiver Operating Characteristics) do questionário ADAM para um limite de 65 pg/ml de Testosterona Livre Calculada é apresentado na Figura 3. A área sob a curva foi de 0,53 ($p < 0,029$).

Já para o questionário MMAS, a distribuição dos resultados foi a seguinte: 43,8% (193/441) dos que responderam o questionário tiveram pontuação ≤ 4 (MMASq negativo); 51,2% (226/441) ficaram entre 5 e 9 pontos; 5,0% (22/441) fizeram ≥ 10 pontos. A Tabela 6 mostra a associação entre os escores no questionário MMAS e faixa etária.

O gráfico com a curva ROC do questionário MMAS para um limite de 65 pg/ml de Testosterona Livre Calculada é apresentado na Figura 4. A área sob a curva foi de 0,513 ($p < 0,05$).

A comparação entre as médias de idade, níveis hormonais, IMC, RCQ e circunferência abdominal e os resultados no questionário MMAS (score normal ≤ 4 ou anormal ≥ 5) são apresentados na Tabela 7. Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa em todos os itens, exceto para Testosterona Livre Calculada ($p < 0,067$) e SHBG ($p < 0,114$) (Figuras 7 e 8).

A sensibilidade encontrada no questionário ADAM usando-se a Testosterona Total foi de 76,5% e uma especificidade de 32,32%. Para a Testosterona Livre Calculada, encontramos uma sensibilidade de 73,6% e uma especificidade de 31,9%; e para Testosterona Biodisponível, uma sensibilidade de 74,7% e especificidade de 31,4%. (Tabelas 8, 9 e 10).

Considerando-se o escore de 5 como ponto de corte para o questionário MMAS, foi observada uma sensibilidade de 66,4% e uma especificidade de 46,1% para a TT. Para a TLc e TBc, a sensibilidade foi de 59,9% e 60,35%, respectivamente; e uma especificidade de 42,9% para ambos (Tabelas 11, 12 e 13).

DISCUSSÃO

A maioria dos trabalhos publicados na literatura científica concordam que o hipogonadismo deve ser definido por critérios bioquímicos e pela presença de sintomas típicos da deficiência de testosterona. Os critérios funcionais são geralmente avaliados por questionários, embora a sensibilidade e especificidade destes testes devam ser individualizadas para cada cultura, afim de mostrarem-se úteis. Já os critérios bioquímicos requerem medidas de testosterona total e livre calculada, conforme descritos anteriormente.

Este estudo demonstrou a alta prevalência de hipogonadismo em homens com 40 anos ou mais em nosso meio, o que deve alertar para uma doença frequentemente negligenciada pela classe médica. Cabe ressaltar que, dependendo do critério diagnóstico, estes índices podem variar bastante. Por exemplo, usando-se a Testosterona Total como referência, 166 pacientes (35,69%) receberam o diagnóstico de DAEM; já com o uso da Testosterona Livre Calculada, 223 pacientes (47,95%). Isso significa que 57 homens (ou 12,25%) poderiam ser classificados com normogonádicos e provavelmente não receberiam os devidos cuidados. Estudos anteriores

também relataram que a testosterona livre é capaz de identificar uma proporção maior de homens hipogonádicos.¹⁰⁻¹³

A presente pesquisa mostrou que a idade é um fator relevante na queda dos níveis de Testosterona Total, talvez o mais importante. Esse achado vai de encontro a inúmeras outras publicações (Figura 9). Porém, a queda mais expressiva aconteceu com a Testosterona Biodisponível, que diminuiu cerca de 30%, provavelmente em função de um aumento significativo dos níveis de SHBG. Em nossa série, essa queda foi de cerca de 1% ao ano, semelhante ao encontrado em outros trabalhos^{14,15}.

O principal objetivo dessa pesquisa era descobrir se, em um hospital público, poderíamos substituir a coleta de testosterona total e livre calculada por algum dos dois questionários de rastreamento e assim, desonerar o sistema público de saúde. Em virtude das diferentes estruturas e questões envolvidas em cada questionário, os resultados foram bastante diferentes.

O questionário ADAM é considerado um dos mais eficientes na avaliação do paciente com deficiência de testosterona e mais utilizados mundialmente na prática clínica. Foi criado a partir de perguntas que buscam diagnosticar os sintomas mais prevalentes em homens com baixos níveis de testosterona, conforme definido pelo grupo da Universidade de Saint Louis, Ontário – Canadá.

Com relação aos seus resultados, a sensibilidade para os níveis de testosterona compatíveis com hipogonadismo, ou seja, testosterona livre calculada igual ou inferior à 65 pg/ml, em nossa população, foi de 73,6% e a especificidade 31,9%. Estes valores estão de acordo com os resultados

previamente relatados (sensibilidade de 80,14% a 83,3% e uma especificidade de 19,7% a 34,8%)¹⁶⁻¹⁹. Embora a sensibilidade seja semelhante à relatada na população de médicos canadenses envolvidos na validação inicial do questionário ADAM (88%), a especificidade obtida no nosso estudo é significativamente mais baixa do que àquela descrita por Morley et al (60%)¹⁹. Acreditamos que isto seja reflexo da diferença entre as duas populações. Em nosso estudo, foram recrutados homens com 40 anos ou mais, participantes de um programa voluntário de rastreamento de câncer de próstata. Em tese, seriam homens com alguma patologia urológica que buscam espontaneamente avaliação médica. Assim, poderia haver o recrutamento de uma grande população onde a resposta positiva à uma ou mais perguntas do questionário ADAM estaria ligado à presença de comorbidades, simulando a expressão clínica de hipogonadismo. Pesquisas anteriores, realizadas com população semelhante à utilizada neste estudo e com os mesmos baixos índices de especificidade, identificaram uma alta prevalência de humor deprimido em homens com teste ADAM positivo e níveis normais de Testosterona Livre Calculada. Utilizando-se a Escala de Depressão de Carroll, pacientes classificados como deprimidos demonstraram uma correlação positiva com o questionário ADAM ($r = 0.66, p < 0,05$). Homens com resultado positivo no ADAMq e níveis normais de testosterona livre costumam apresentar baixa auto-estima, baixo desempenho social (pontuação baixa no questionário de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde) e menor nível de escolaridade, comparados com pacientes com níveis normais de Testosterona Livre e ADAMq negativo. Embora esse aspecto não tenha sido diretamente avaliado, isso pode refletir

os resultados obtidos neste trabalho, visto que os pacientes avaliados têm, em sua grande maioria, baixos níveis sócio-econômicos e de escolaridade¹⁹.

De uma maneira geral, os resultados obtidos com o questionário ADAM em nossa população de homens voluntários foram desapontadores, em grande parte devido à baixa especificidade demonstrada. Além disso, o questionário obteve uma eficiência de apenas 52,75%, o que significa a classificação correta de hipogonádicos e não-hipogonádicos em apenas metade dos casos. Dessa forma, seu uso como substituto da dosagem de testosterona em nosso meio fica contra-indicado, fato que vai de encontro aos resultados obtidos por vários outros autores.

Com relação ao questionário Massachusetts Male Aging Study, este surgiu de uma grande pesquisa epidemiológica liderada por *Feldman et al* com 1.709 homens de 40 anos ou mais nas décadas de 80 e 90. Este levantamento foi realizado domiciliarmente e não em ambiente hospitalar. Os pacientes foram submetidos à dosagem hormonal e ao questionário MMAS que busca identificar os oito principais fatores de risco para o desenvolvimento de deficiência de testosterona, já citados anteriormente. Este levantamento não busca a existência de sintomas de hipogonadismo²⁰⁻
22.

Os resultados obtidos com o MMASq foram inferiores ao ADAMq. A sensibilidade, usando-se como parâmetro a Testosterona Total, foi de 66,4% e a especificidade 46,1%. Utilizando-se a Testosterona Biodisponível, a sensibilidade encontrada foi de 60,35% e a especificidade 42,9%, resultados semelhantes ao encontrado por *Morley et al* (Sensibilidade de 60% e

especificidade de 59%)²³. Já com o uso da Testosterona Livre Calculada, os achados foram um pouco inferiores: Sensibilidade de 59,9% e especificidade de 42,9%. (Tabelas 11,12 e 13).

O questionário MMAS também apresentou um desempenho fraco em nossa população de homens voluntários, assim como com o questionário ADAM. A eficiência do mesmo foi de apenas 51,4%. Isso, obviamente, também limita seu uso com ferramenta diagnóstica para uso na prática clínica em nosso meio.

A diferença de populações poderia explicar outra vez as diferenças nos resultados. No trabalho original, os paciente foram selecionados de maneira aleatória e atendidos no domicílio. Parte-se do pressuposto que eram pacientes hígidos, justamente o inverso de nossa população, composta de homens que procuraram atendimentos hospitalar com co-morbidades de base atuando como fatores de confusão. Além disso, como no trabalho original, os resultados foram inferiores aos obtidos com o ADAMq. Acreditamos que isso ocorra em função do maior número de perguntas realizadas no questionário MMAS e de não se buscar diretamente os sintomas de hipogonadismo e sim, fatores de risco para DAEM.

Os dados encontrados em nosso trabalho confirmam a extrema dificuldade de desenvolvimento de um questionário baseado em sinais e sintomas como um substituto em potencial para avaliações bioquímicas. Em uma síndrome complexa, como o Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino, os níveis hormonais e as queixas físicas e/ou psicológicas podem refletir aspectos diferentes, mas complementares do problema. Esta

percepção levanta a questão da validade de uma única medição de testosterona e da importância de informações sobre o perfil hormonal individual de um paciente, afim de classifica-lo como hipogonádico. Talvez a avaliação de sintomas clínicos ou de questionários de qualidade de vida seja a melhor forma de entender esses pacientes. Por exemplo, mudanças no estilo de vida associadas ao envelhecimento podem ter papel importante nos resultados, tal como a diminuição da atividade física e os efeitos na força muscular, densidade mineral óssea e falta de energia. E por último, mas não menos importante, a resposta à queda nos níveis de testosterona é muito individual. Cada paciente apresenta uma resposta diferente, dificilmente mensurada, de modo que o limite abaixo do qual os sintomas de hipogonadismo começam a surgir ainda não está claro.

De qualquer modo, os testes de triagem são frequentemente caracterizados por uma alta sensibilidade e uma especificidade relativamente baixa. Assim, podem ser considerados como ferramentas úteis na identificação de pacientes que não devam ser submetidos a outras investigações. Encarados dessa forma, os questionários para avaliação de hipogonadismo podem ter seu espaço no uso clínico diário.

CONCLUSÃO

Nosso levantamento mostrou que o Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino é uma doença extremamente prevalente em nosso meio. Os resultados sugerem que o ADAMq e o MMASq apresentam uma sensibilidade razoável na detecção de pacientes com 40 anos ou mais e com níveis baixos de Testosterona Livre Calculada. Porém, devido à baixa

especificidade, não podem ser utilizados como substitutos da dosagem laboratorial de níveis hormonais em nossa amostra. Seu uso como ferramenta de triagem pode ser considerado útil.

REFERÊNCIAS

1. Vermeulen A: A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; **84**: 3666–3672.
2. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, 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.
3. MD JBS and MD JR: Androgen Deficiency in Aging and Metabolically Challenged Men. *Urologic Clinics of NA* 2012; **39**: 63–75.
4. Andersson A-M, Jensen TK, Juul A, et al: Secular decline in male testosterone and sex hormone binding globulin serum levels in Danish population surveys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; **92**: 4696–4705.
5. Charlton R: Ageing male syndrome, andropause, androgen decline or mid-life crisis? *The Journal of Men's Health & Gender* 2004; **1**: 55–59.
6. Morales A, Collier CP and Clark AF: A critical appraisal of accuracy and cost of laboratory methodologies for the diagnosis of hypogonadism: the role of free testosterone assays. *Can J Urol* 2012; **19**: 6314–6318.
7. Morales A, Spevack M, Emerson L, et al: Adding to the controversy: pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry. *Aging Male* 2007; **10**: 57–65.
8. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. In: Vol 159. 2008; pp 507–514.
9. Vermeulen A: Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J. Endocrinol. Invest.* 2005; **28**: 28–31.
10. Anawalt BD, Hotaling JM, Walsh TJ, et al: Performance of Total Testosterone Measurement to Predict Free Testosterone for the Biochemical Evaluation of Male Hypogonadism. *J Urol* 2012: 1–5.
11. Winters SJ, Kelley DE and Goodpaster B: The analog free testosterone assay: are the results in men clinically useful? *Clinical Chemistry* 1998; **44**: 2178–2182.
12. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; **86**: 724–731.
13. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al: Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; **95**: 2536–2559.

14. Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, et al: Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clinical Endocrinology* 2005; **62**: 64–73.
15. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, et al: Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metab. Clin. Exp.* 1997; **46**: 410–413.
16. Delhez M, Hansenne M and Legros J-J: Andropause and psychopathology: minor symptoms rather than pathological ones. *Psychoneuroendocrinology* 2003; **28**: 863–874.
17. Blümel JE, Chedraui P, Gili SA, et al: Is the Androgen Deficiency of Aging Men (ADAM) questionnaire useful for the screening of partial androgenic deficiency of aging men? *Maturitas* 2009; **63**: 365–368.
18. Tancredi A, Reginster J-Y, Schleich 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**: 355–360.
19. Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al: Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; **49**: 1239–1242.
20. Smith KW, Feldman HA and McKinlay JB: Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clinical Endocrinology* 2000; **53**: 703–711.
21. Feldman HA: 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**: 589–598.
22. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, et al: Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; **73**: 1016–1025.
23. Morley JE, Perry HM III, Kevorkian RT, et al: Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006; **53**: 424–429.

APÊNDICE

TABELAS

Tabela 1. Características demográficas da população

Idade	57.17 anos (± 8.81)
Testosterona Total	399.36 ng/dl (± 120.34)
Testosterona Livre Calculada	67.86 pg/ml (± 22.23)
Testosterona Biodisponível	174.89 ng/dl (± 61.34)
SHBG	43.70 ng/dl (± 21.46)
Índice de massa corporal	27.71 (± 7.40)
Circunferência Abdominal	98.07 cm (± 12.04)
Relação Cintura-quadril	1.06 (± 0.06)

Tabela 2. Comparação dos parâmetros androgênicos e SHBG de acordo com a faixa etária.

	Idade	N	Média	DP	Lim inf	Lim sup	MIN	MÁX
TT	40-49	109	427.44	113.92	405.70	448.96	211	774
	50-59	159	410.22	124.17	390.77	429.67	162	820
	60-69	150	375.99	118.10	356.93	395.04	171	848
	≥ 70	41	361.41	119.66	323.65	399.18	193	699
	Total	Total	459	398.74	121.25	387.61	409.86	162
TLc	40-49	109	77.66	23.86	73.13	82.19	29	162
	50-59	159	69.68	20.78	66.42	72.93	14	143
	60-69	150	60.63	20.03	57.40	63.86	23	123
	≥ 70	41	58.97	20.89	52.37	65.56	29	107
	Total	Total	459	67.66	20.36	65.61	69.71	14
TBc	40-49	109	205.20	66.02	192.67	217.74	70	413
	50-59	159	181.40	58.11	172.29	190.50	32	375
	60-69	150	153.89	52.06	145.49	162.29	55	320
	≥ 70	41	146.00	54.50	128.80	163.20	65	283
	Total	Total	459	174.90	61.53	169.25	180.54	32
SHBG	40-49	109	39.54	23.63	35.05	44.03	8.7	166.6
	50-59	159	42.70	19.97	39.57	45.83	11.4	121.4
	60-69	150	47.36	21.70	43.86	50.86	9.1	176.7
	≥ 70	41	47.08	19.82	40.83	53.34	13.4	96.1
	Total	Total	459	43.86	21.60	41.88	45.85	8.7

Tabela 3. Correlação entre idade, IMC, circunferência abdominal, RCQ e níveis androgênicos.

	Idade	IMC	Circ abdominal	RCQ
TT	-0.183*	-0.135*	-0.095*	-0.06^Φ
TLc	-0.306*	0.031 [#]	0.008 [#]	-0.009 [#]
TBc	-0.342*	0.013 [#]	-0.004 [#]	-0.009 [#]

*p<0.001 ; Φ p=0.01; # = não significante

Tabela 4. Distribuição dos resultados do questionário ADAM por faixa etária

Idade		ADAM		Total
		Positivo	Negativo	
Faixa etária	40 a 49 anos	56	51	107
	50 a 59 anos	114	47	161
	60 a 69 anos	122	29	151
	70 anos ou mais	34	7	41
Total		326	134	460

Tabela 5. Comparação dos níveis androgênicos entre pacientes ADAM positivo e ADAM negativo

	ADAMq	N	Média	DP	p
TT	Positivo	326	395.58	124.298	NS
	Negativo	134	405.88	110.644	
TLc	Positivo	326	66.18	21.067	0.03
	Negativo	134	71.49	24.871	
TBc	Positivo	326	170.03	57.793	0.009
	Negativo	134	187.61	68.257	

Tabela 6. Associação entre escore MMASq e grupo etário

Idade	MMASq ≤4	5-9	≥10	Total
40-49	54 (54.5%)*	45 (45.5%)	0 (0%)*	99 (100%)
50-59	92 (60.1%)*	61 (39.9%)*	0(0%)*	153 (100%)
60-69	37 (24.8%)*	95 (63.8%)*	17 (11.4%)*	149 (100%)
≥70	10 (25.0%)*	25 (62.5%)	5 (12.5%)	40 (100%)
TOTAL	193 (43.8%)	226 (51.2%)	22 (5.0%)	441 (100%)

* $p < 0,001$

Tabela 7. Comparação da idade, níveis hormonais, IMC, RCQ e circunferência abdominal entre pacientes com escore normal e pacientes com escore alterado no MMASq.

	MMASq ≤ 4 (Normal)	MMASq ≥5 (Anormal)	p
Idade	54.99 ± 7.80	59.35 ± 9.01	< 0.001*
TT	418.71 ± 122.23	379.01 ± 115.25	< 0.001*
TLc	68.87 ± 22.44	65.11 ± 20.67	0.067
TBc	179.14 ± 62.88	167.39 ± 56.28	0.038*
SHBG	46.06 ± 21.72	42.79 ± 21.65	0.114
IMC	25.29 ± 2.86	28.96 ± 5.97	< 0.001*
RCQ	0.96 ± 0.06	0.99 ± 00.6	< 0.001*
Circ abdominal	92.45 ± 9.73	102.11 ± 12.00	< 0.001*

* $p < 0,001$

Tabela 8. Avaliação do questionário ADAM x Testosterona Total

	Testosterona Total		Total
	Abaixo de 346	346 ou mais	
ADAM Positivo	124	201	325
ADAM Negativo	38	96	134
Total	162	297	459

Sensibilidade: 76,5% Especificidade: 32,32% VPP: 38,15% VPN: 71,64%

Tabela 9. Avaliação do questionário ADAM x Testosterona Livre Calculada

	Testosterona Livre Calculada		Total
	Abaixo de 65	65 ou mais	
ADAM Positivo	166	159	325
ADAM Negativo	60	74	134
Total	226	233	459

Sensibilidade: 73,45% Especificidade: 31,75% VPP: 51,07% VPN: 55,22%

Tabela 10. Avaliação do questionário ADAM x Testosterona Biodisponível

		Testosterona Biodisponível		Total
		Abaixo de 150	150 ou mais	
ADAM	Positivo	123	202	325
	Negativo	42	92	134
Total		165	294	459

Sensibilidade: 74,54% Especificidade: 31,2% VPP: 37,84% VPN: 68,65%

Tabela 11. Avaliação do questionário MMAS x Testosterona Total

		Testosterona Total		Total
		Abaixo de 346	346 ou mais	
MMAS	Positivo	109	162	271
	Negativo	55	139	194
Total		164	301	465

Sensibilidade 66,4% Especificidade 46,1% VPP 40,22% VPN 71,64%

Tabela 12. Avaliação do questionário MMAS x Testosterona Biodisponível

		Testosterona Biodisponível		Total
		Abaixo de 150	150 ou mais	
MMAS	Positivo	102	169	271
	Negativo	67	127	194
Total		169	296	465

Sensibilidade 60,35% Especificidade 42,9% VPP 37,63% VPN 65,46%

Tabela 13. Avaliação do questionário MMAS x Testosterona Livre Calculada

		Testosterona Livre Calculada		Total
		Abaixo de 65	65 ou mais	
MMAS	Positivo	137	134	271
	Negativo	93	101	194
Total		230	235	465

Sensibilidade 59,9% Especificidade 42,9% VPP 50,55% VPN 52,06%

FIGURAS

Figura 1. Correlação entre idade e Testosterona Total. ($r = 0,102$, $p = 0,028$)

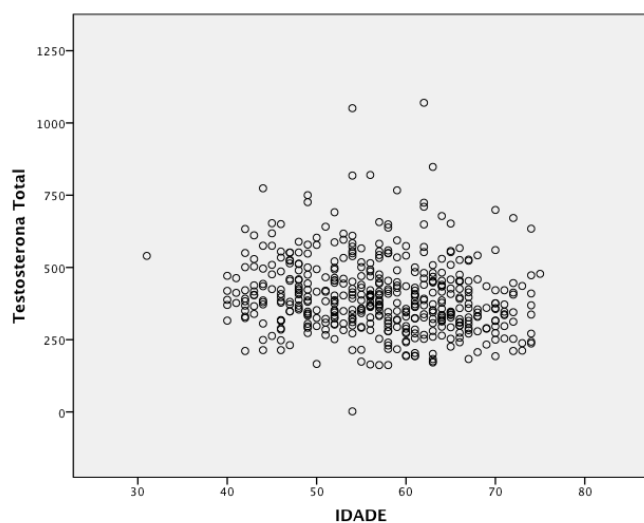


Figura 2. Correlação entre idade e Testosterona Livre Calculada. ($r = 0,151$, $p < 0,001$)

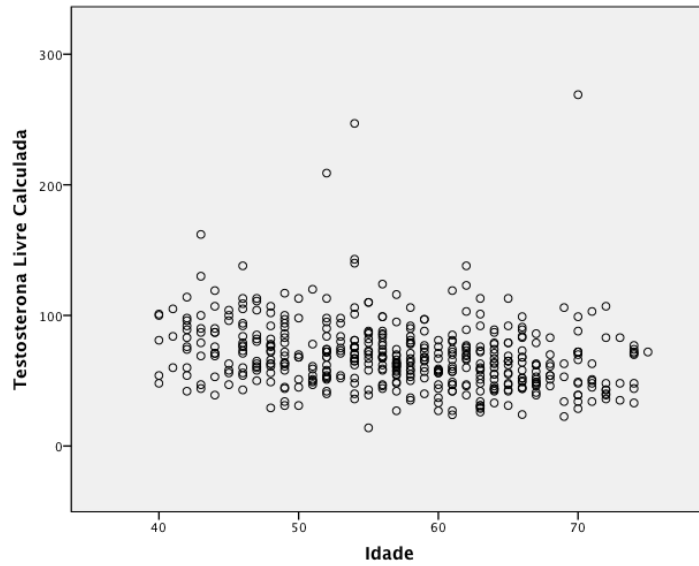


FIGURA 3. Curva ROC do questionário ADAM para Testosterona Livre Calculada $< 65\text{pg/ml}$. Área sob a curva = 0.53 ($p < 0,029$).

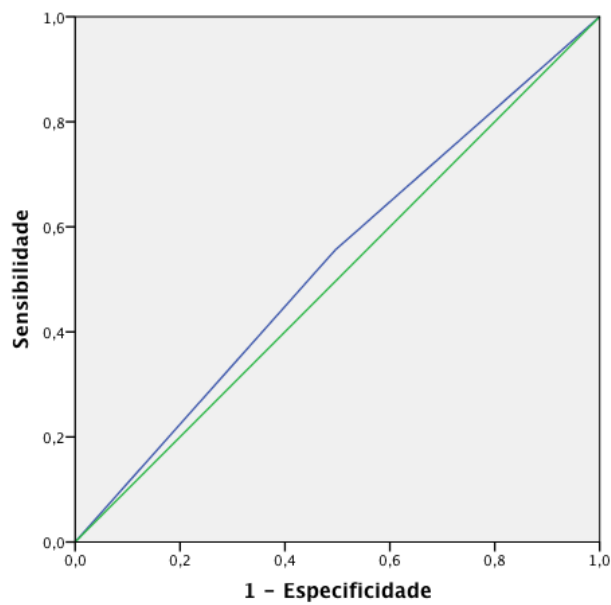


FIGURA 4. Curva ROC do questionário MMAS para Testosterona Livre Calculada <65pg/ml. Área sob a curva = 0.513 ($p < 0,05$).

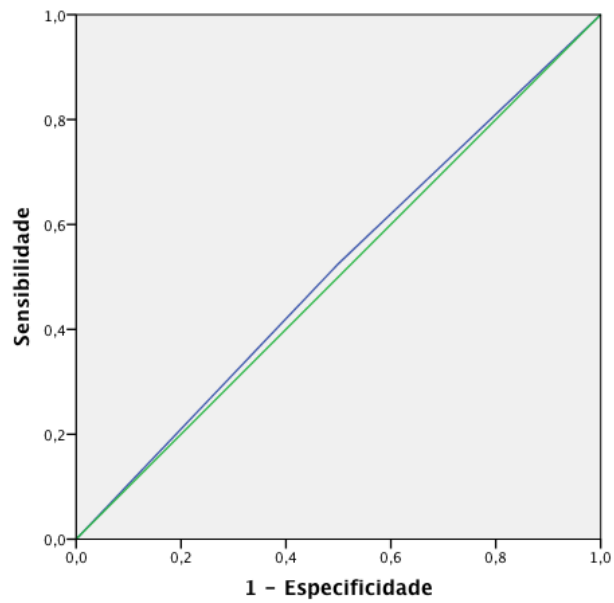


Figura 5. Variação dos níveis de Testosterona Total entre os pacientes ADAM positivo e ADAM negativo

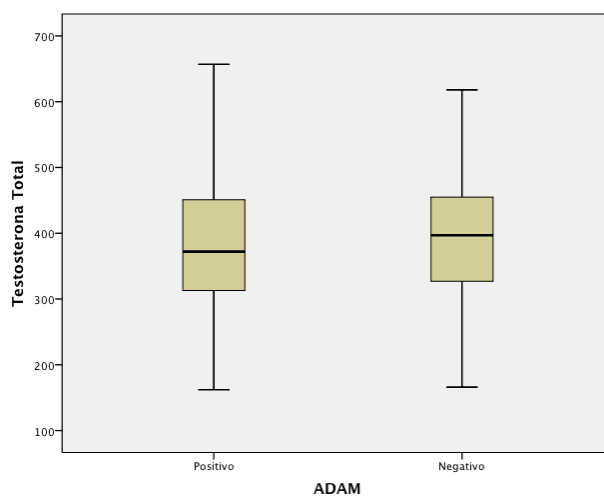


Figura 6. Variação dos níveis de Testosterona Livre Calculada entre os pacientes ADAM positivo e ADAM negativo

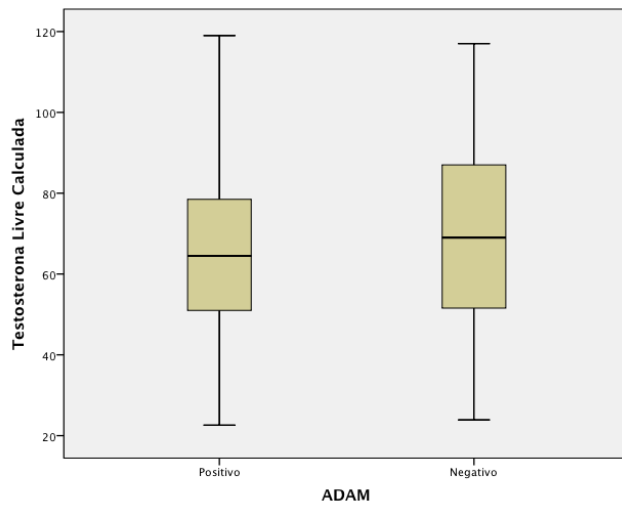


Figura 7. Variação dos níveis de Testosterona Total entre os pacientes MMAS positivo e MMAS negativo

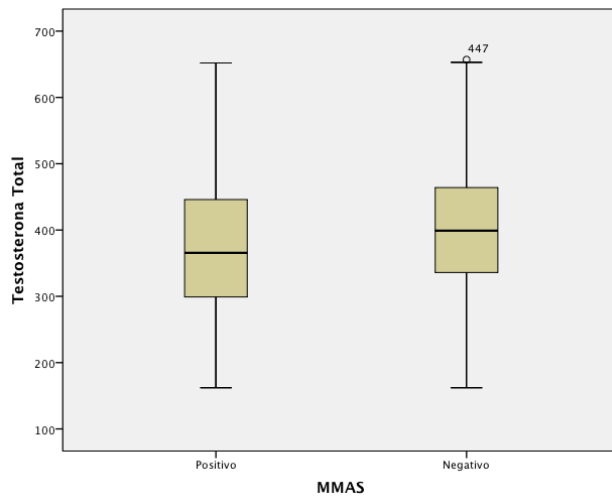


Figura 8. Variação dos níveis de Testosterona Livre Calculada entre os pacientes MMAS positivo e MMAS negativo

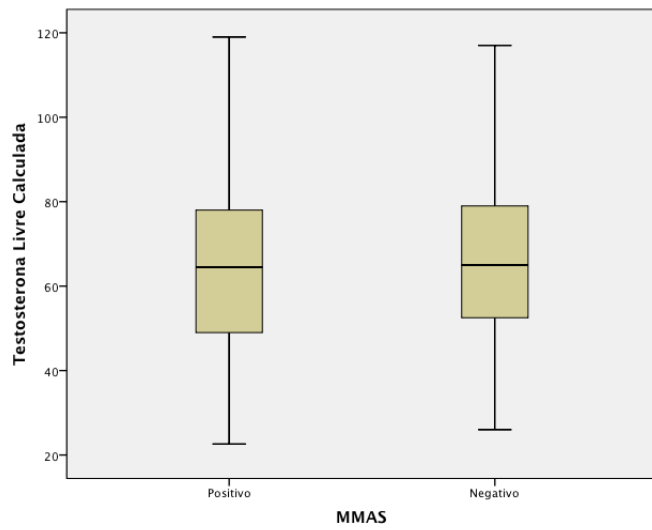
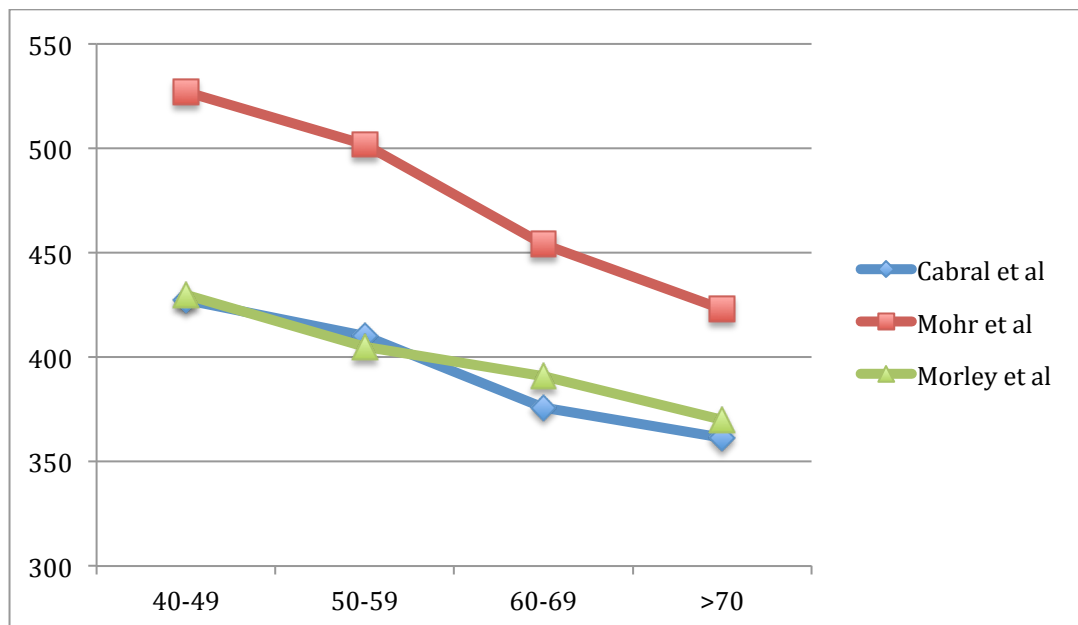


Figura 9: Testosterona total por faixa etária (comparado com *Mohr et al* e *Morley et al*).



Anexo 1 Questões usadas como parte do Questionário da Universidade de Sant Louis - *Androgen Deficiency in the Aging Male questionnaire (ADAM)*

1. Você tem diminuição do interesse sexual?
() sim () não
2. Você tem uma diminuição de energia?
() sim () não
3. Você sente uma diminuição na força e tônus muscular?
() sim () não
4. Você perdeu peso?
() sim () não
5. Você tem notado uma diminuição de prazer nas atividades diárias?
() sim () não
6. Você se sente triste ou desanimado?
() sim () não
7. As suas ereções estão mais fracas?
() sim () não
8. Você notou uma diminuição na sua habilidade para praticar esportes?
() sim () não
9. Você sente sono logo após o jantar?
() sim () não
10. Você notou uma diminuição na sua performance no trabalho?
() sim () não

**Anexo 2 Questionário auto-aplicável para rastreamento de hipogonadismo do Estudo de Massachusetts do Envelhecimento Masculino (Massachusetts Male Aging Study questionnaire - MMASq)
Auto-verificação para hipogonadismo**

As Questões. Leia cada questão cuidadosamente e siga as instruções.
Marque suas respostas. Responda preenchendo nos parênteses apropriados.

Em algumas linhas, talvez não precise nenhuma resposta. Em outras linhas, mais de uma resposta pode ser necessária.

1. Qual a sua idade?
() abaixo de 60 anos () 60 anos ou mais.
2. Algum profissional de saúde disse que você tem diabetes?
() Sim () Não
Se sim, você está recebendo tratamento?
() Sim () Não
Se sim, qual tipo de tratamento? (marque todos os aplicáveis)
() dieta () comprimidos () injeções de insulina
3. Algum profissional de saúde disse que tem asma?
() Sim () Não
Se sim, você está recebendo tratamento?
() Sim () Não
Se sim, qual tipo de tratamento e com que frequência? (marque todos os aplicáveis)

comprimidos inalável todos os dias somente quando precisa

4. Quanto você costuma dormir?

menos de 5h 5h ou mais

5. Você fuma cigarros? (marque apenas uma alternativa).

68

Sim Fumava Nunca fumei.

6. Você recentemente tem tido dores de cabeça?

Sim Não

7. Você gosta de dirigir o trabalho de outras pessoas?

Sim Não

8. Encontre a linha para sua altura e marque seu peso: (Marque apenas uma alternativa)

1,52m ou menos

abaixo de 61,24 kg

61,24 a 68,04 kg

acima de 68,04 kg

1,55 a 1,60m

abaixo de 68,04 kg

68,04 a 74,84 kg

acima de 74,84 kg

1,63 a 1,68m

abaixo de 72,57 kg

72,57 a 81,65 kg

acima de 81,65 kg

1,70 a 1,76m

abaixo de 81,65kg

81,65 a 88,45kg

acima de 88,45 kg

1,78 a 1,83m

abaixo de 88,45 kg

88,45 a 97,52 kg

acima de 97,52kg

1,85 a 1,90m

abaixo de 95,25kg

95,25 a 106,59kg

acima de 106,59kg

1,93 a 1,98m

abaixo de 104,33 kg

104,33 a 115,67 kg

acima de 115,67 kg

2,0m ou mais

abaixo de 111,13kg

111,13 a 124,74kg

acima de 124,74 kg

Valores dos aspectos de rastreamento do hipogonadismo.

(Respostas às questões de rastreamento são avaliadas pelos pontos mostrados abaixo. Todas as outras respostas valem zero pontos).

1. Idade: 60 ou mais = 2 pontos.

2. Recebendo tratamento para diabetes = 3 pontos

3. Recebendo tratamento para asma = 1 ponto.
4. Horas de sono: Menos de 5 horas = 1 ponto.
5. Fumar cigarros. Fumava = 2 pontos. Nunca fumou = 2 pontos.
6. Tem tido dores de cabeça: Sim = 2 pontos.
7. Gosta de dirigir o trabalho de outras pessoas. Não = 1 ponto.
8. Grupos de peso e altura. Categoria do meio = 2 pontos.
Categorias mais abaixo = 3 pontos.

Como interpretar seu escore

4 ou abaixo: Você provavelmente não tem hipogonadismo. Apenas 1 em cada 8 homens com escore nesta faixa apresentam baixos níveis de testosterona.

5 – 9: Você pode ter hipogonadismo. Dos homens que obtiveram escore nesta faixa, apenas 1 em 4 ou 25% tinham níveis baixos de testosterona.

10 ou acima: As chances são de 50% que você tenha hipogonadismo. Aproximadamente metade dos homens com escore nesta faixa tem baixos níveis de testosterona.

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Performance of Massachusetts Male Aging Study (MMAS) and Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) questionnaires in the prediction of free testosterone in patients aged 40 years or older treated in outpatient regimen

Renan Desimon Cabral¹, Luciane Busin¹, Walter José Koff¹.

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ABSTRACT

Objective: At present, calculated free testosterone assessment is considered as the gold standard in diagnosing male hypogonadism. However, this assessment is not available for all individuals diagnosed with decreased testicular function. The investigators of this study were, thus, prompted to evaluate whether the androgen deficiency in the aging male (ADAM) and the Massachusetts Male Ageing Study (MMAS) questionnaires could be used to replace biochemical parameters in the diagnosis for hypogonadism in men aged 40 years and above.

Methods: We evaluated 460 men, aged 40 years and above, all volunteers of a screening program for prostate cancer based at the Hospital de Clínicas of Porto Alegre. In this study, we assessed the efficiency of the ADAM and MMAS questionnaires in diagnosing Brazilian men with low levels of total, calculated free, and bioavailable testosterone.

Results: The sensitivity of the ADAM questionnaire in diagnosing the calculated free testosterone was 73.6%, whereas specificity was 31.9%. ADAM could be used to properly classify our cohort into normal or hypogonadal individuals in 52.75% of the cases. The sensitivity of the MMAS questionnaire was 59.9%, whereas the specificity was 42.9%, resulting in a successful classification of 51.4% of the patients.

Conclusion: The ADAM and MMAS questionnaires showed adequate sensitivity in diagnosing male patients with low levels of free testosterone. However, because of the lack of specificity, these tools cannot replace calculated free testosterone assessments in men aged 40 years and above.

Keywords: free testosterone, male aging, screening questionnaire, ADAM.

INTRODUCTION

In the past century, life expectancy among individuals in developed countries has rapidly increased, thus, drawing attention to the physiologic or pathologic conditions that affect the elderly ^{1,2}.

Gonadal function has been earlier shown to decrease with age (3). Male aging involves changes in hormone levels, resulting in variable and gradual psychologic and physical consequences. In young men, almost 54% of circulating testosterone is bound to albumin in a non-specific manner (low affinity binding), 44% is specifically bound to sex hormone-binding globulin (SHBG, high affinity binding), and 1–3% is unbound and known as free testosterone (FT). FT and albumin-bound testosterone, which possess biological activity, comprise the bioavailable testosterone (BT) ³.

During the process of aging, the levels of total serum testosterone gradually decrease, whereas SHBG concentrations constantly increase. Consequently, the amount and effects of bioavailable testosterone in tissues decrease. Elderly male patients presenting low testosterone levels might experience a decrease in libido, with or without erectile dysfunction, loss of muscle strength, psychological changes such as depression, and increased risk for osteoporosis. These symptoms are now collectively known as androgen deficiency of the aging male (ADAM). However, these are not specific enough to be considered pathognomonic, making it difficult to distinguish ADAM from natural aging using a simple symptoms assessment ^{4,5}.

The current gold standard in diagnosing primary or secondary hypogonadism involves the assessment of serological free testosterone. However, economic and technical constraints have hindered its application in individuals with suspected ADAM^{1,6}.

Over the past 2 decades, several questionnaires have been developed to identify candidates for hormone replacement therapy. Although satisfactory results were generated using these tools, these questionnaires unequivocally could not replace routine laboratory assessments⁷.

The aim of our study was to evaluate whether a self-administered questionnaire might replace the free testosterone measurement performed to diagnose ADAM. This study employed the ADAM questionnaire and Massachusetts Male Aging Study (MMAS) or Smith's screener questionnaire.

MATERIALS AND METHODS

The research study was conducted with prior approval from the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre (HCPA). All participating patients signed a free and informed consent form.

A cross-sectional analysis carried out in 2010 included Brazilian males with ages 40 years and above. The patients were recruited to the study through the HCPA Annual Screening Program for Prostate Cancer. To obtain a power of 80% and a level of significance of $p = 0.05$, this study employed a

cohort of 223 patients.

Patient exclusion criteria included severe chronic diseases that might have interfered with testosterone serological levels (e.g., diabetes and congestive heart failure), alcohol and/or illicit drug abuse, and recent surgeries or diagnoses of prostate cancer.

Patients were invited to complete the ADAM and MMAS questionnaires. The ADAM questionnaire consisted of 10 items describing the most common symptoms of androgen deficiency. The questionnaire was divided into 3 sections: physical disposition, mood, and sexual performance. The questionnaire was considered positive (A+) when the patient provided a “Yes” answer to any question related to sexual performance or at least 3 positive responses in the other sections. The test is considered negative (A-) in all the other cases. The aim of using the MMAS questionnaire was to identify 8 items that show a strong relationship with the risk of developing hypogonadism (in order of importance): (a) diabetes; (b) obesity (divided into 3 levels according to body mass index [BMI]); (c) age above 60 years; (d) prevalence of headache; (e) smoking; (f) asthma during treatment; (g) dominant personality (especially at work); and (h) hours of sleep each night. The minimum score obtained with this questionnaire could be 0 (zero), whereas the maximum is 15. The results of the MMAS questionnaire were considered positive when the resulting score is at least 5 points.

After the completion of the questionnaires, the patients were examined and subjected to brief anamnesis and physical assessment for weigh (kg), height (cm), and waist and hip circumference (cm). BMI and waist-hip ratio

were calculated as the follows: BMI = weight/height; and WHR = Abdominal circumference/Hip circumference.

Blood samples were then collected (scheduled from 9:00 to 11:00 AM) to measure total testosterone (TT), SHBG, and albumin. All tests were performed at the Laboratory of Clinical Pathology of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre. The samples were centrifuged and the sera were isolated for analysis. TT was measured by radioimmunoassay (DSL-4000 Active), SHBG was assessed by electrochemiluminescence (Modular E170, Roche), and albumin was measured using a colorimetric assay (bromocresol green, Modular P, Roche).

FT was indirectly measured using the formula proposed by Vermeulen and collaborators¹:

$$FT = \frac{[(TT) - (N \times FT)]}{[K_{SHBG} \times [SHBG - (TT) + N (FT)]],}$$

in which $N = 1 + K_A \times [A]$; [TT] = Total Testosterone in mol/l; [SHBG] = Sexual Hormone Binding Globulin in mol/l, [A] = serum albumin in mol/l; K_{SHBG} = affinity constant of testosterone for SHBG = 1×10^9 mol/l; and K_a = affinity constant of testosterone for albumin = 3.6×10^4 mol/l.

As references values, we used 346 ng/dl (12 nmol/l) for TT and 65 pg/ml (225 pmol/l) for calculated FT, based on recent recommendations⁸. Unfortunately, no consensus on the normal range of calculated bioavailable testosterone has been established to date. Therefore, our reference value was based on a previous report, in the value of 150 ng/dl (5.3 nmol/l)⁹.

Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were assessed for both ADAM and MMAS questionnaires.

Statistical analysis was performed using SPSS version 21 on a Mac OS X platform. Kolmogorov–Smirnov test was performed to certify data normality. Data correlation was carried out using Pearson’s correlation test (*r*). Age comparison of androgen parameters was performed using one-way ANOVA and Tukey’s post hoc test. Statistical analysis for qualitative variables was carried out using the chi-square test. Comparisons between age, hormonal levels, BMI, WHR, and waist circumference were conducted using the Student's t-test. A value of $p \leq 0.05$ was considered significant in this study.

RESULTS

In total, we analyzed 465 males with ages 40 years and above. Patient age was further classified into 4 groups: 40–49 years (23.7%), 50–59 years (34.6%), 60–69 years (32.7%), ≥ 70 years (8.9%).

The main complaints collected from the study population were classified as follows: dysfunctional voiding/urinary (19.6%; $n = 91$), sexual (16.1%; $n = 75$), dysfunctional voiding/urinary and sexual (6.7%; $n = 31$), other complaints (4.7%; $n = 22$), and no complaints (52.9%; $n = 246$).

The androgen parameters and baseline characteristics of the patients are shown in Tables 1 and 2, respectively.

This study showed a negative correlation among patient age, TT ($r = -0.102$; $p = 0.028$) (Figure 1) and calculated FT levels ($r = -0.151$, $p < 0.001$) (Figure 2). In addition, TT was shown to have a negative correlation with BMI, whereas waist circumference was observed to have a negative correlation with WHR (Table 3).

Table 2 shows the comparison of androgenic parameters among different age groups. A significant decrease in the levels of TT, FT, and BT during aging was observed. On the other hand, aging led to a gradual increase of SHBG. Out of a total cohort of 459 patients, 223 (48.58%) were classified as hypogonadal according to the FT reference value and 166 (36.16%) according to the TT.

Approximately 70.8% (326/460) of the patients who completed the ADAM questionnaire survey were classified as positive (A+), whereas only 29.2% (134/460) were negative (A-). This ratio varies according to the age group that was analyzed (Table 4). Table 5 shows the comparison of androgen levels among patients classified as ADAM positive and ADAM negative. We found a statistically significant difference for calculated FT ($p < 0.03$) and BT ($p < 0.009$) (Figures 5 and 6).

The receiver operating characteristics (ROC) curve from the ADAM questionnaire, for a threshold of 65 pg/ml calculated FT, is shown in Figure 3. The area under the curve was 0.53 ($p < 0.029$).

The results using the MMAS questionnaire were as follows: 43.8% (193/441) of those who answered the questionnaire had a score ≤ 4 (negative MMASq); 51.2% (226/441) were between 5 and 9; 5.0% (22/441) had ≥ 10 . Table 6 shows the correlation between MMAS scores and age.

The MMAS ROC curve with a threshold of 65 pg/ml calculated FT is shown in Figure 4. The area under the curve was 0.513 ($p < 0.05$).

Correlations between average age groups, hormone levels, BMI, WHR, and waist circumference, as well as MMAS results (normal score ≤ 4 or abnormal ≥ 5) are presented in Table 7. A statistically significant difference was observed in all the items, except for calculated FT ($p < 0.067$) and SHBG ($p < 0.114$) (Figures 7 and 8).

The sensitivity of the ADAM questionnaire in detecting FT was 76.5%, whereas its specificity was 32.32%. For calculated FT, the sensitivity observed was 73.6%, whereas the specificity was 31.9%; for BT, the sensitivity was 74.7%, whereas the specificity was 31.4% (Tables 8, 9, and 10).

Using a score of 5 as MMAS cutoff, we detected a sensitivity of 66.4% and a specificity of 46.1% for TT. For calculated FT and BT, the sensitivity was 59.9% and 60.35%, respectively, whereas the specificity was 42.9% in both cases (Tables 11, 12 and 13).

DISCUSSION

Most of the published reports indicate that hypogonadism should be defined by biochemical criteria and the presence of typical symptoms of testosterone deficiency. The functional criteria are usually assessed by questionnaires, although the sensitivity and specificity of these tests should be individualized for each culture in order to be commonly adopted. Biochemical assessments require measures of total and calculated FT, as previously described.

This study demonstrated a high prevalence of hypogonadism in Brazilian men aged 40 years and older, which should alert us to a disease frequently neglected by medical professionals. Depending on the diagnostic criteria, these indexes can considerably vary. For instance, by using TT as our reference, 166 patients (35.69%) were diagnosed through ADAM, whereas using calculated FT, 223 patients (47.95%) were diagnosed. These results mean that 57 men (or 12.25%) might be classified as presenting normal gonad function, and presumably would not receive proper care. Previous studies also reported that FT might identify a large amount of men suffering from hypogonadism¹⁰⁻¹³.

This study showed that age plays a relevant, if not the most important, role in the decrease of TT levels, in agreement with previous published work (Figure 9). However, we observed that the most significant reduction occurred with BT, which decreased to around 30%, presumably because of a

significant increase of SHBG. In our cohort, this decline was about 1% per year, similar to what was found in other studies ^{14,15}.

The main aim of this project was to determine whether total and calculated FT concentrations could be employed as a substitute for one of the 2 screening questionnaires, thus relieving the public health system from possible financial burden. Due to different structures and issues involved in each questionnaire, the results obtained were quite different.

The ADAM questionnaire is more efficient in assessing patients with testosterone deficiency. Moreover, worldwide, it is commonly used in the clinical practice. It was created from items aiming to diagnose the more prevalent symptoms in men presenting low testosterone levels, as defined by a Saint Louis University group in Ontario, Canada.

The testosterone levels were shown to be compatible with hypogonadism, with the calculated FT equal to or lower than 65 pg/ml, indicating a sensitivity of 73.6%, whereas the specificity was 31.9%. These values are similar to results previously reported (sensitivity from 80.14 to 83.3% and specificity from 19.7 to 34.8%) ¹⁶⁻¹⁹. Although the sensitivity is similar to that reported by Canadian physicians involved in the initial validation of ADAM questionnaire (88%), the specificity obtained in our study is significantly lower than the one described by Morley et al (60%) ¹⁹. We believe that this might reflect the difference between the 2 populations. In our study, we included male patients aged 40 years and older of a voluntary program for prostate cancer screening. In theory, men suffering from different urologic disorders would spontaneously seek medical evaluation. Thus, many

individuals could have been included in the study in which their positive answers to one or more items of ADAM questionnaire might have been associated to co-morbidities that would have simulated the clinical symptoms of hypogonadism. Previous studies, carried out in a population presenting similar characteristics and low levels of specificity similar to those assessed in this work, revealed a high prevalence of depression in men with positive ADAM test and normal levels of calculated FT. Using the Carroll Depression Scale, patients classified as depressed showed a positive correlation with ADAM survey ($r = 0.66$, $p < 0.05$). Men with positive results in the ADAM questionnaire and normal levels of FT tend to exhibit low self-esteem, social performance (low score obtained with the quality of life questionnaire carried out by the World Health Organization) and education level, when compared with patients presenting normal levels of FT and negative ADAM scores. Although this aspect was not directly assessed, this might contribute to the results obtained in this study because the patients evaluated presented mainly low socio-economic and educational levels ¹⁹.

In general, the results obtained with ADAM questionnaire in our cohort of male volunteers were unsatisfactory, mainly due to the low specificity achieved. Moreover, the questionnaire revealed an efficiency of 52.75%, meaning that a correct hypogonadic and non-hypogonadal classification was accomplished in only half of the patients. In keeping with this notion, the use of these tools to replace testosterone levels assessment in Brazil is not recommended, in agreement with results previously observed by other authors.

The MMAS was developed from an extensive epidemiological research conducted by Feldman *et al* in the 80s and 90s, when they assessed 1709 males aged 40 years or more. This survey was performed in households and not in a hospital environment. The patients underwent hormone therapy and completed MMAS, which aimed to identify the main 8 risk factors previously mentioned for testosterone deficiency. This study does not detect symptoms of hypogonadism²⁰⁻²².

The results obtained with the MMAS questionnaire were lower than those obtained using the ADAM questionnaire. The sensitivity, using TT as a reference parameter, was 66.4% whereas the specificity was 46.1%. Using BT, the sensitivity achieved was 60.35% and the specificity was 42.9%, results similar to those obtained by Morley *et al* (sensitivity of 60% and specificity of 59%)²³. For calculated FT, the values observed were a bit lower: sensitivity of 59.9% and specificity of 42.9% (Tables 11, 12, and 13).

The MMAS questionnaire also showed a poor performance in our male volunteers, as observed in the ADAM questionnaire. MMAS efficiency was only 51.4%. This, most certainly, limits its use as diagnostic tool for clinical practice in Brazil.

Further, the difference in populations could explain the variability of our results. In the original study, the patients were selected randomly and treated at home. It was assumed that they were healthy patients, contrary to our cohort formed by men seeking hospital care and suffering from basic comorbidities that generated some confusion. Moreover, as in the original study, the results obtained were lower than those observed using the ADAM

questionnaire. We believe this might be because of the higher number of questions in the MMAS that do not directly assess the symptoms of hypogonadism but rather the risks factors for ADAM.

The data found in our study confirms the extreme difficulty in developing a survey based on the signs and symptoms that might replace biochemical assessments. In a complex syndrome, such as the ADAM, hormone levels and physical and/or psychological complaints might reflect different and complementary aspects of the pathology. This perception puts in doubt, the validity of a single measurement of testosterone and the importance of the hormonal profile of the patient to diagnose hypogonadism. Eventually, the assessment of clinical symptoms or life quality surveys is the best way to understand these patients. For instance, changes in aging-related lifestyle might play an important role in our achievements as well as reduced physical activity and consequences on muscular strength, bone mineral density, and lack of energy. Lastly, the decrease in testosterone levels varies among individuals. Each patient presents a different response that is difficult to evaluate, as the threshold for the appearance of symptoms of hypogonadism is still not clearly set.

Nevertheless, screening tests are often characterized by a high sensitivity and quite low specificity. Thus, screening tests might be considered as useful tools to identify patients that should not undergo further examinations; therefore, surveys that assess hypogonadism might be used in clinical practice.

CONCLUSIONS

Our survey showed that ADAM is a disease particularly prevalent in the society. The results obtained suggest that the ADAM and MMAS questionnaires show reasonable sensitivity in the detection of disease in patients aged 40 years and above, with low levels of calculated FT. However, because of their low specificity, these tools cannot replace laboratory assessments for hormone levels, despite their usefulness.

REFERENCES

1. Vermeulen A: A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; **84**: 3666–3672.
2. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, 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.
3. MD JBS and MD JR: Androgen Deficiency in Aging and Metabolically Challenged Men. *Urologic Clinics of NA* 2012; **39**: 63–75.
4. Andersson A-M, Jensen TK, Juul A, et al: Secular decline in male testosterone and sex hormone binding globulin serum levels in Danish population surveys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; **92**: 4696–4705.
5. Charlton R: Ageing male syndrome, andropause, androgen decline or mid-life crisis? *The Journal of Men's Health & Gender* 2004; **1**: 55–59.
6. Morales A, Collier CP and Clark AF: A critical appraisal of accuracy and cost of laboratory methodologies for the diagnosis of hypogonadism: the role of free testosterone assays. *Can J Urol* 2012; **19**: 6314–6318.
7. Morales A, Spevack M, Emerson L, et al: Adding to the controversy: pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry. *Aging Male* 2007; **10**: 57–65.
8. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. In: Vol 159. 2008; pp 507–514.
9. Vermeulen A: Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J. Endocrinol. Invest.* 2005; **28**: 28–31.
10. Anawalt BD, Hotaling JM, Walsh TJ, et al: Performance of Total Testosterone Measurement to Predict Free Testosterone for the Biochemical Evaluation of Male Hypogonadism. *J Urol* 2012: 1–5.
11. Winters SJ, Kelley DE and Goodpaster B: The analog free testosterone assay: are the results in men clinically useful? *Clinical Chemistry* 1998; **44**: 2178–2182.
12. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; **86**: 724–731.
13. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al: Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; **95**: 2536–2559.

14. Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, et al: Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clinical Endocrinology* 2005; **62**: 64–73.
15. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, et al: Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metab. Clin. Exp.* 1997; **46**: 410–413.
16. Delhez M, Hansenne M and Legros J-J: Andropause and psychopathology: minor symptoms rather than pathological ones. *Psychoneuroendocrinology* 2003; **28**: 863–874.
17. Blümel JE, Chedraui P, Gili SA, et al: Is the Androgen Deficiency of Aging Men (ADAM) questionnaire useful for the screening of partial androgenic deficiency of aging men? *Maturitas* 2009; **63**: 365–368.
18. Tancredi A, Reginster J-Y, Schleich 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**: 355–360.
19. Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al: Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; **49**: 1239–1242.
20. Smith KW, Feldman HA and McKinlay JB: Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clinical Endocrinology* 2000; **53**: 703–711.
21. Feldman HA: 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**: 589–598.
22. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, et al: Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; **73**: 1016–1025.
23. Morley JE, Perry HM III, Kevorkian RT, et al: Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006; **53**: 424–429.

APPENDIX

TABLES

Table 1. Demographic characteristics of the population

Age	57.17 anos (± 8.81)
Total Testosterone	399.36 ng/dl (± 120.34)
Free Calculated Testosterone	67.86 pg/ml (± 22.23)
Bioavailable Testosterone	174.89 ng/dl (± 61.34)
SHBG	43.70 ng/dl (± 21.46)
Body Mass Index	27.71 (± 7.40)
Waist circumference	98.07 cm (± 12.04)
Waist-hip ratio	1.06 (± 0.06)

Table 2. Comparison of androgen parameters and SHBG according to age.

	Age	N	Mean	SD	Inf	Sup	MIN	MAX
TT	40-49	109	427.44	113.92	405.70	448.96	211	774
	50-59	159	410.22	124.17	390.77	429.67	162	820
	60-69	150	375.99	118.10	356.93	395.04	171	848
	≥ 70	41	361.41	119.66	323.65	399.18	193	699
	Total	Total	459	398.74	121.25	387.61	409.86	162
TLc	40-49	109	77.66	23.86	73.13	82.19	29	162
	50-59	159	69.68	20.78	66.42	72.93	14	143
	60-69	150	60.63	20.03	57.40	63.86	23	123
	≥ 70	41	58.97	20.89	52.37	65.56	29	107
	Total	Total	459	67.66	20.36	65.61	69.71	14
TBc	40-49	109	205.20	66.02	192.67	217.74	70	413
	50-59	159	181.40	58.11	172.29	190.50	32	375
	60-69	150	153.89	52.06	145.49	162.29	55	320
	≥ 70	41	146.00	54.50	128.80	163.20	65	283
	Total	Total	459	174.90	61.53	169.25	180.54	32
SHBG	40-49	109	39.54	23.63	35.05	44.03	8.7	166.6
	50-59	159	42.70	19.97	39.57	45.83	11.4	121.4
	60-69	150	47.36	21.70	43.86	50.86	9.1	176.7
	≥ 70	41	47.08	19.82	40.83	53.34	13.4	96.1
	Total	Total	459	43.86	21.60	41.88	45.85	8.7

Table 3. Correlation between age, BMI, waist circumference, WHR and androgen levels.

	Age	BMI	Waist circ	WHR
TT	-0.183*	-0.135*	-0.095*	-0.06^Φ
TLc	-0.306*	0.031 [#]	0.008 [#]	-0.009 [#]
TBc	-0.342*	0.013 [#]	-0.004 [#]	-0.009 [#]

*p<0.001 ; Φ p=0.01; # = non-significant

Table 4. Distribution of the ADAM questionnaire results by age

Age		ADAM		Total
		Positive	Negative	
Age group	40 to 49 years	56	51	107
	50 to 59 years	114	47	161
	60 to 69 years	122	29	151
	70 years or old	34	7	41
Total		326	134	460

Table 5. Comparison of the androgen levels in patients ADAM positive and ADAM negative

	ADAMq	N	Mean	SD	p
TT	Positive	326	395.58	124.298	NS
	Negative	134	405.88	110.644	
TLc	Positive	326	66.18	21.067	0.03
	Negative	134	71.49	24.871	
TBc	Positive	326	170.03	57.793	0.009
	Negative	134	187.61	68.257	

Table 6. Association between MMASq score and age group

*p < 0,001

Table 7. Comparison of age, hormone levels, BMI, WHR and waist circumference between patients with normal and anormal score in MMASq.

	MMASq ≤ 4 (Normal)	MMASq ≥5 (Anormal)	<i>p</i>
Age	54.99 ± 7.80	59.35 ± 9.01	< 0.001*
TT	418.71 ± 122.23	379.01 ± 115.25	< 0.001*
TLc	68.87 ± 22.44	65.11 ± 20.67	0.067
TBc	179.14 ± 62.88	167.39 ± 56.28	0.038*
SHBG	46.06 ± 21.72	42.79 ± 21.65	0.114
BMI	25.29 ± 2.86	28.96 ± 5.97	< 0.001*
WHR	0.96 ± 0.06	0.99 ± 00.6	< 0.001*
Waist circ	92.45 ± 9.73	102.11 ± 12.00	< 0.001*

* *p* < 0,001

Table 8. Evaluation of the ADAM questionnaire x Total Testosterone

	Total Testosterone		Total
	< 346	≥ 346	
ADAM Positive	124	201	325
ADAM Negative	38	96	134
Total	162	297	459

Sensibility: 76,5% Specificity: 32,32% VPP: 38,15% VPB: 71,64%

Table 9. Evaluation of the ADAM questionnaire x Free Calculated Testosterone

	Free Calculated Testosterone		Total
	<65	≥ 65	
ADAM Positive	166	159	325
ADAM Negative	60	74	134
Total	226	233	459

Sensibility: 73,45% Specificity: 31,75% VPP: 51,07% VPB: 55,22%

Table 10. Evaluation of the ADAM questionnaire x Bioavailable Testosterone

		Bioavailable Testosterone		Total
		< 150	≥ 150	
ADAM	Positive	123	202	325
	Negative	42	92	134
Total		165	294	459

Sensibility: 74,54% Specificity: 31,2% VPP: 37,84% VPN: 68,65%

Table 11. Evaluation of the MMAS questionnaire x Total Testosterone

		Testosterona Total		Total
		< 346	≥346	
MMAS	Positive	109	162	271
	Negative	55	139	194
Total		164	301	465

Sensibility 66,4% Specificity 46,1% VPP 40,22% VPN 71,64%

Table 12. Evaluation of the MMAS questionnaire x Bioavailable Testosterone

		Bioavailable Testosterone		Total
		<150	≥150	
MMAS	Positivo	102	169	271
	Negativo	67	127	194
Total		169	296	465

Sensibility 60,35% Specificity 42,9% VPP 37,63% VPN 65,46%

Table 13. Evaluation of the MMAS questionnaire x Free Calculated Testosterone

		Testosterona Livre Calculada		Total
		< 65	≥65	
MMAS	Positive	137	134	271
	Negative	93	101	194
Total		230	235	465

Sensibility 59,9% Specificity 42,9% VPP 50,55% VPN 52,06%

FIGURES

Figure 1. Correlation between age and Total Testosterone ($r = 0,102$, $p = 0,028$)

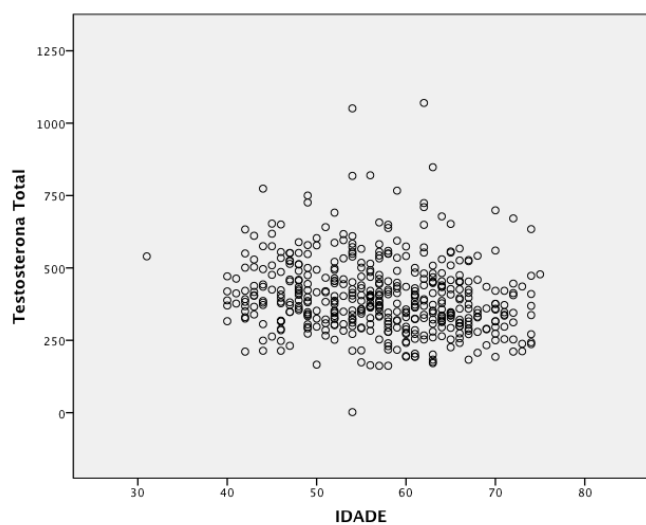


Figure 2. Correlation between age and Free Calculated Testosterone. ($r = -0,151$, $p < 0,001$)

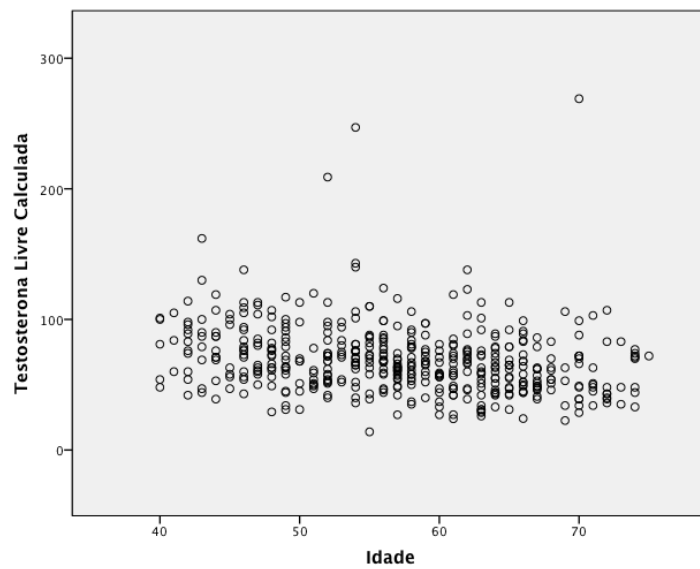


Figure 3. ROC curve of the ADAM questionnaire for Free Calculated Testosterone $< 65\text{pg/ml}$. Area under the curve = 0.53 ($p < 0,029$).

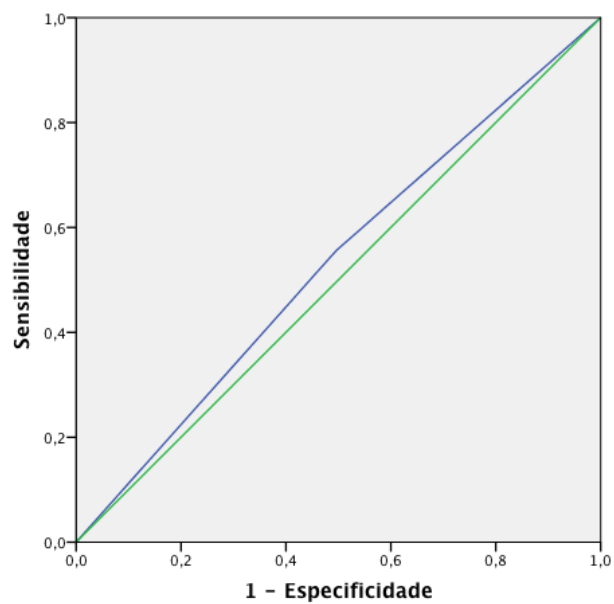


Figure 4. ROC curve of the MMAS questionnaire for Free Calculated Testosterone <65pg/ml. Area under the curve = 0.513 (p < 0,05).

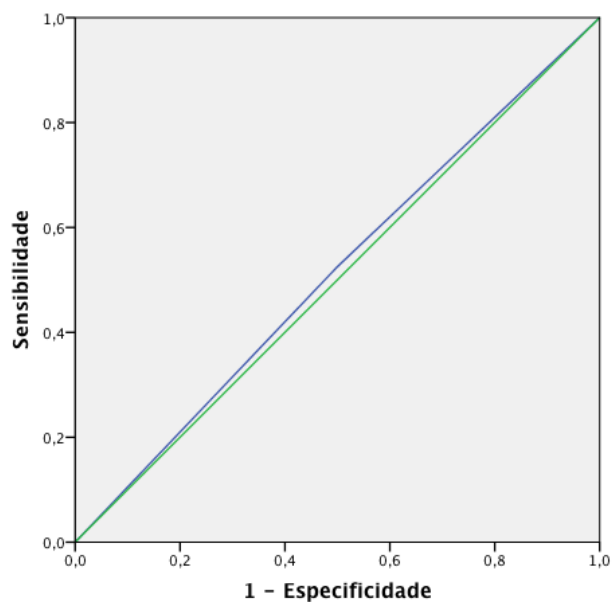


Figure 5. Variation in Total Testosterone levels among patients ADAM positive and ADAM negative

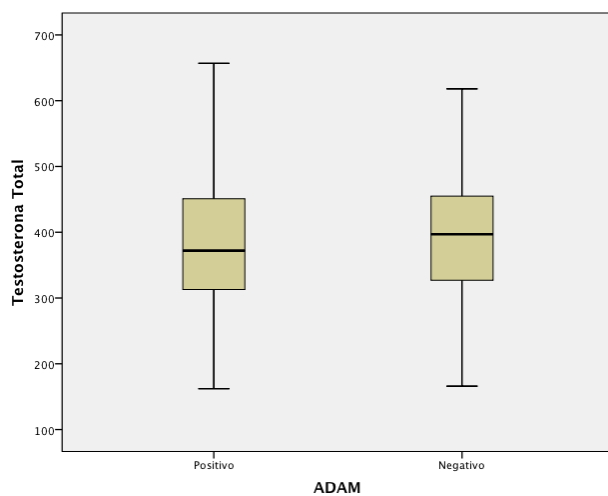


Figura 6. Variation in Free Calculated Testosterone levels among patients ADAM positive and ADAM negative

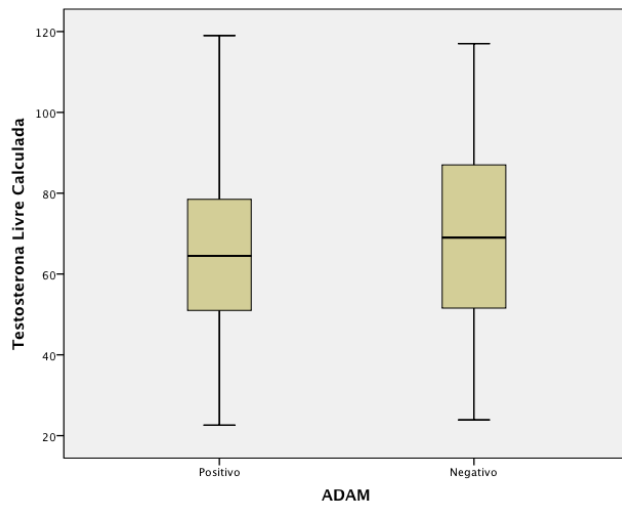


Figure 7. Variation in Total Testosterone levels among patients MMAS positive and MMAS negative

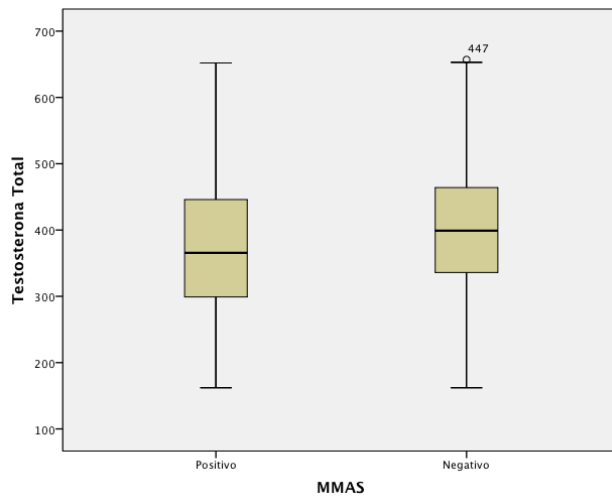


Figure 8. Variation in Free Calculated Testosterone levels among patients MMAS positive and MMAS negative

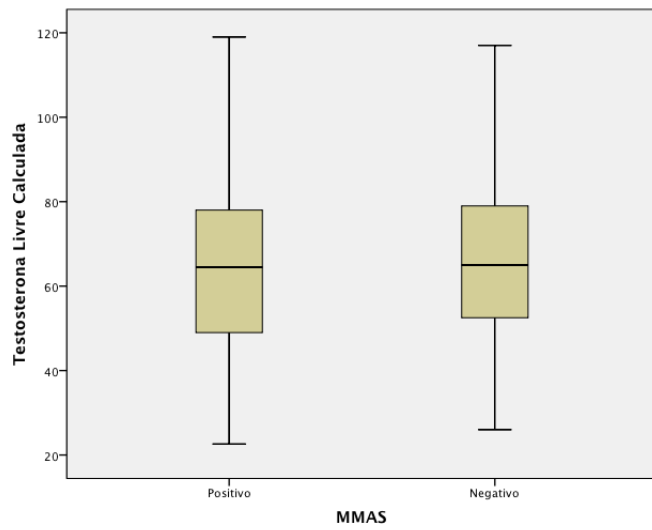


Figure 9: Total testosterone by age group (Copared with *Mohr et al* and *Morley et al*).

