

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

- Avaliação de Tecnologias em Saúde -

Testosterona total e livre.

Porto Alegre, fevereiro de 2025.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:

Dr. Vítor Magnus Martins

Dr. Daniel Lemons da Silva

Consultor Metodológico:

Dr. Fernando H. Wolff

Coordenador:

Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.



MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados:

Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

1. Introdução

A testosterona é o andrógeno predominante em homens e está envolvida em uma infinidade de processos fisiológicos e bioquímicos por todo o corpo. Aproximadamente 2% circula como testosterona livre. Estabelecer limiares de testosterona total para um diagnóstico de deficiência de testosterona é desafiador, considerando a heterogeneidade que existe na literatura sobre deficiência de testosterona. Há uma grande variabilidade entre os estudos com relação às formas de testosterona medidas (total versus livre), os ensaios utilizados para medir a testosterona, a hora do dia em que a amostra é obtida e o número de medições de testosterona realizadas.

A deficiência de testosterona não implica simplesmente um estado de baixa produção de testosterona, mas sim que ser deficiente em testosterona é ter baixos níveis combinados com sintomas ou sinais que estão associados à baixa testosterona total. O desafio para os médicos é que os sintomas que têm sido associados a baixos níveis de testosterona são muito inespecíficos e podem ser manifestações de outras condições (por exemplo, fadiga crônica, estresse e depressão).

2. Objetivo da avaliação

Avaliar as recomendações existentes para realização e repetição do exame de testosterona total e livre.

3. Resultados

Abaixo estão recomendações orientadas por diretrizes clínicas para embasar os testes e a frequência de realização:

3.1 Diagnóstico de deficiência de testosterona

- **American Urological Association (2018)¹**

- Os médicos devem usar um nível de testosterona total abaixo de 300 ng/dL como um limite razoável para apoiar o diagnóstico de testosterona baixa. (*Recomendação moderada; Nível de evidência: Grau B*).
- O diagnóstico de testosterona baixa deve ser feito somente após duas medições de testosterona total serem feitas em ocasiões separadas. (*Forte recomendação; Nível de evidência: Grau A*).
- O Painel não recomenda o uso de medições de testosterona livre como o método diagnóstico primário para deficiência de testosterona. Quando a testosterona total está entre 230-317 ng/dL, a medição de testosterona livre pode ser útil no diagnóstico. A testosterona livre também tem um lugar no diagnóstico de deficiência de testosterona em pacientes altamente sintomáticos com níveis de testosterona total na faixa baixa/normal.
- O diagnóstico clínico de deficiência de testosterona só é feito quando os pacientes apresentam baixos níveis de testosterona total combinados com sintomas e/ou sinais. (*Recomendação moderada; Nível de evidência: Grau B*).
- Os médicos devem evitar medir os níveis de testosterona em pacientes assintomáticos, que não apresentem sinais relacionados à baixa testosterona ou que não tenham nenhuma condição comórbida associada à baixa testosterona.
- Os médicos devem considerar a medição da testosterona total em pacientes com histórico de anemia inexplicada, perda de densidade óssea, diabetes, exposição à quimioterapia, exposição à radiação testicular, HIV/SIDA, uso crônico de narcóticos, infertilidade masculina, disfunção pituitária e uso crônico de corticosteroides, mesmo na ausência de sintomas ou sinais associados à deficiência de testosterona. (*Recomendação moderada; Nível de evidência: Grau B*).

- **Endocrine Society (2018)²**

- Recomendamos diagnosticar hipogonadismo em homens com sintomas e sinais de deficiência de testosterona e concentrações séricas de testosterona total e/ou testosterona livre inequivocamente e consistentemente baixas (quando indicado). Não recomendamos exames de rotina para hipogonadismo em homens na população em geral.
- Em homens que têm condições que alteram a SHBG ou cujas concentrações iniciais de testosterona total estão no limite inferior da faixa normal ou próximas a ele, os médicos devem determinar as concentrações de testosterona livre.

- **British Columbia (2022)³**
 - O teste para deficiência de testosterona não é recomendado para homens ou mulheres assintomáticos.
 - O teste de testosterona não é útil para a investigação de baixa libido em mulheres. É indicado para investigação de sinais e sintomas de hiperandrogenismo em mulheres com base no histórico médico e exame clínico.
- **European Association of Urology (2024)⁴**
 - Rastreie hipogonadismo de início tardio apenas em homens sintomáticos.
 - Repita a testosterona total em pelo menos duas ocasiões separadas quando < 12 nmol/L (346 ng/dL) e antes de iniciar a terapia com testosterona.
- **UpToDate (Clinical features and diagnosis of male hypogonadism)⁵**
 - O diagnóstico é baseado na presença de sinais e sintomas de hipogonadismo masculino e concentrações séricas de testosterona total inequivocamente baixas em pelo menos duas ocasiões.
 - A medição da concentração sérica de testosterona livre é válida somente quando se suspeita que uma anormalidade na ligação da testosterona à globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) coexiste com o hipogonadismo.
- **UpToDate (Overview of sexual dysfunction in females: Epidemiology, risk factors, and evaluation)⁶**
 - Os níveis de andrógeno não devem ser usados para determinar a causa de um problema sexual, pois as concentrações séricas não parecem ser um preditor independente da função sexual em mulheres.

3.2 Pacientes em uso de terapia com testosterona

- **American Urological Association (2018)¹**
 - Os médicos devem medir o nível de testosterona total após um intervalo apropriado para garantir que os níveis alvo de testosterona tenham sido atingidos. (*Opinião de especialista*).
 - É recomendado medir a testosterona total 2 a 4 semanas após o início da terapia com testosterona. Os níveis de testosterona devem ser medidos a cada 6-12 meses durante a terapia com testosterona. (*Opinião de especialista*).
- **Endocrine Society (2018)²**
 - Em homens hipogonádicos que iniciaram a terapia com testosterona, o monitoramento inclui a medição da testosterona em 3 a 6 meses (dependendo da formulação) e a medição da testosterona em 12 meses e anualmente após o início da terapia com testosterona.

- **British Columbia (2022)³**
 - Monitorar homens recebendo reposição de andrógenos repetindo exames laboratoriais três e seis meses após o início e, depois, anualmente se estável.
- **European Association of Urology (2024)⁴**
 - Monitore a testosterona em 3, 6 e 12 meses após o início da terapia com testosterona e, depois, anualmente.
- **UpToDate (Testosterone treatment of male hypogonadism)⁷**
 - Pacientes que são tratados com testosterona devem ser monitorados para determinar se concentrações normais de testosterona sérica estão sendo alcançadas. O monitoramento deve ser feito de 2 a 3 meses após o início do tratamento e após a alteração de uma dose. Quando a dose parecer estável, o monitoramento a cada 6 a 12 meses deve ser suficiente.

4. Considerações finais

Abaixo seguem recomendações orientadas por diretrizes clínicas para realização do exame de testosterona total e livre:

- 1) Não é recomendado medir os níveis de testosterona em pacientes assintomáticos, que não apresentem sinais relacionados à baixa testosterona ou que não tenham nenhuma condição comórbida associada à baixa testosterona.
- 2) Considerar dosagem de testosterona total na suspeita de hipogonadismo masculino. O diagnóstico é baseado na presença de sinais e sintomas compatíveis e concentrações séricas de testosterona total baixas em pelo menos duas ocasiões.
- 3) A medição de testosterona livre não é recomendada como o método diagnóstico primário para deficiência de testosterona.
- 4) Em mulheres, a dosagem de testosterona é indicada para investigação de sinais e sintomas de hiperandrogenismo.
- 5) O monitoramento deve ser feito de 2 a 3 meses após o início do tratamento com testosterona, bem como após a alteração de uma dose. Quando a dose parecer estável, é recomendado o monitoramento a cada 6 a 12 meses.

5. Referências

1. Mulhall JP et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. J Urol. 2018 Aug;200(2):423-432.
2. Bhasin S et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 May 1;103(5):1715-1744.
3. BCGuidelines.ca: Testosterone Testing Protocol (2022). www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/testosterone-guideline_full.pdf (Acessado em fevereiro de 2025).
4. European Association of Urology (EAU): Guidelines on sexual and reproductive health (2024). <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health> (Acessado em fevereiro de 2025).
5. Snyder PJ. Clinical features and diagnosis of male hypogonadism. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Acessado em fevereiro de 2025).
6. Shifren JL. Overview of sexual dysfunction in females: Epidemiology, risk factors, and evaluation. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Acessado em fevereiro de 2025).
7. Snyder PJ. Testosterone treatment of male hypogonadism. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Acessado em fevereiro de 2025).