

SAÚDE DO HOMEM: DOSAGEM DE TESTOSTERONA

Confirmação bioquímica do hipogonadismo masculino adulto

A variação entre diferentes imunoenaios e métodos de espectrometria de massa dificulta a confirmação bioquímica do hipogonadismo masculino. Um grupo de trabalho do Reino Unido revisou as evidências publicadas e propôs orientações padronizadas visando melhorar a qualidade da interpretação dos resultados de testosterona e discutiu abordagens para a harmonização de ensaios.

O hipogonadismo masculino compreende características clínicas e evidências laboratoriais de secreção prejudicada de testosterona e fertilidade reduzida. O diagnóstico representa desafios para o clínico devido à sua sintomatologia inespecífica em alguns e em relação aos cuidados de saúde, devido a incertezas em relação ao diagnóstico bioquímico.

Testosterona total, o marcador bioquímico mais frequentemente usado para diagnosticar o hipogonadismo masculino, como muitos hormônios, é influenciado por vários fatores biológicos, incluindo variação diurna, ritmo circadiano, ingestão de alimentos, doenças agudas e medicamentos. Além disso, a mensuração da testosterona total tem limitações no homem com níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) fora do intervalo de referência.

A dosagem da testosterona total é realizada usando imunoenaios ou espectrometria de massa (MS), na maioria dos serviços de saúde do Reino Unido. O método considerado de escolha é a espectrometria de massa em tandem com cromatografia líquida (LC-MS/MS), com sensibilidade e especificidade potencialmente mais altas; no entanto, alguns casos, testes de MS são superados pelos melhores imunoenaios (dados não publicados do Serviço Nacional de Avaliação de Qualidade Externa do Reino Unido - UKNEQAS). Uma variação interensaio significativa foi observada entre diferentes imunoenaios e MS no Reino Unido, com a variabilidade intraensaio sendo outra limitação técnica. Sobreposto a isso está uma grande variabilidade nos intervalos de referência fornecidos pelos laboratórios que não refletem necessariamente as características de desempenho do ensaio, com o limite inferior de normalidade variando de 8–12 nmol/L (230,4 ng/dL – 345,6 ng/dL). A qualidade dos dados dos intervalos de referência dos imunoenaios comerciais são incertos em relação à população amostrada e aos fatores pré-analíticos que afetam os níveis de testosterona descritos. Portanto, intervalos de referência produzidos comercialmente não têm valor clínico para o hipogonadismo masculino.

Essas variáveis biológicas e analíticas levaram a uma variação substancial na prática relativa ao diagnóstico de hipogonadismo masculino. Tendo notado estas variações, a Sociedade de Endocrinologia e Associação de Bioquímica Clínica e Medicina Laboratorial do Reino Unido elaboraram esta declaração de posição conjunta, que visa o fornecimento de recomendações baseadas em evidências como um guia para os médicos avaliarem homens com possível hipogonadismo.

Os médicos devem garantir a classificação correta do tipo de hipogonadismo, identificação da etiologia, prescrição adequada e monitoramento da testosterona para homens com hipogonadismo de acordo com as diretrizes atuais; esses aspectos estão além da atual declaração.

Recomendações

Os níveis totais de testosterona devem ser testados em homens com sintomas de hipogonadismo masculino adulto, usando amostras de sangue, em jejum, coletadas pela manhã e quando o paciente não está gravemente doente.

Os níveis de testosterona variam durante o dia, com um padrão mostrando níveis mais altos pela manhã e níveis mais baixos à tarde. Entretanto, esse padrão não ocorre em trabalhadores do turno noturno, porque o ritmo diurno é principalmente impulsionado por padrões de sono, e não por fatores circadianos endógenos. Como os níveis de testosterona diminuem após refeições e com sono restrito, médicos e laboratórios devem aconselhar os pacientes a obterem amostras em jejum matinal, após uma noite de sono. A confirmação laboratorial do hipogonadismo em homens trabalhadores por turnos é complicado e merece encaminhamento especializado.

Os níveis de testosterona caem durante doenças agudas, portanto, não é recomendado testar durante uma doença aguda.

Quando os níveis de testosterona foram acompanhados longitudinalmente no mesmo indivíduo, uma variação diária acentuada também foi observada; portanto, um valor baixo de testosterona total geralmente requer confirmação com uma nova medição.

No momento, um único intervalo de referência ou valor de corte não é apropriado devido à variabilidade dos imunoenaios usados e seus intervalos de referência associados.

No entanto, os seguintes valores limites poderão funcionar como valores de corte para prática clínica. Pacientes com características clínicas sugestivas e duas medidas matinais consecutivas, em jejum, com níveis <8 nmol/L (230,4 ng/dL) provavelmente apresentam hipogonadismo. Não há estudos comparando diretamente diferentes níveis de corte de testosterona para intervenção, o nível de testosterona total <8 nmol/L (230,4 ng/dL) correlaciona-se bem com sintomas sexuais de hipogonadismo masculino e há fortes evidências, neste grupo, de alta prevalência do hipogonadismo e melhora sintomática com o tratamento. A maioria das diretrizes atuais também concorda com este limite de ação. Uma avaliação adicional para a etiologia do hipogonadismo é necessária nesses homens.

Níveis de testosterona, pela manhã e em jejum, de 8–12 nmol/L (230,4 – 345,6 ng/mL) podem ser observados em homens normogonádicos ou hipogonádicos e, portanto, requerem cuidadosa correlação clínica. Além disso, discutir com o laboratório ou fabricante do ensaio seria útil em casos limítrofes para entender se o ensaio utilizado apresenta alguma tendência positiva ou negativa. As diretrizes concordam que é improvável que a testosterona total >12 nmol/L (345,6 ng/mL) represente hipogonadismo. Uma exceção seria quando o nível do hormônio luteinizante (LH) aumenta e há uma preocupação

com hipogonadismo primário subclínico/compensado ou polimorfismo do receptor de andrógeno com repetição citosina-adenina-guanina (CAG). Mesmo assim, há poucas evidências do benefício da terapia de reposição de testosterona em homens com testosterona total sérica >12 nmol/L (345,6 ng/mL).

Quando o SHBG está no intervalo de referência, a testosterona livre calculada não tem valor diagnóstico, além da testosterona total. Quando SHBG está acima do intervalo de referência, testosterona livre calculada pode ajudar a diagnosticar hipogonadismo apesar dos níveis normais da testosterona total. Quando SHBG está abaixo da faixa de referência, a testosterona livre calculada pode ajudar a excluir o hipogonadismo, apesar dos baixos níveis de testosterona total. Portanto, é recomendado verificar SHBG em homens com testosterona total limítrofe.

Medir testosterona livre direta usando diálise de equilíbrio seguida de MS é considerado o método de referência para estimar a testosterona livre. Este método não está disponível para prática clínica de rotina e outros métodos de medição direta tendem a ser imprecisos e não são recomendados.

Painel 1: Comentários padronizados pelo grupo para auxílio interpretação dos resultados de testosterona em soro

Pacientes com quadro clínico sugestivo e duas dosagens consecutivas, pela manhã, com níveis de testosterona total em jejum <8 nmol/L (230,4 ng/dL) provavelmente terão hipogonadismo. Níveis em jejum, pela manhã, entre 8–12 nmol/L (230,4 – 345,6 ng/mL) podem ser observados em homens normogonádicos ou hipogonádicos e, portanto, requerem correlação clínica cuidadosa. Níveis >12 nmol/L (345,6 ng/mL) geralmente não são consistentes com hipogonadismo. Uma leitura >12 nmol/L normalmente exclui o hipogonadismo, mesmo que outras leituras sejam mais baixas.

Medições sem jejum, durante doença aguda ou depois das 11h não podem ser usadas para diagnosticar hipogonadismo masculino. Viés de laboratório ou o trabalho noturno podem afetar os resultados.

Quando o SHBG está dentro do intervalo de referência, a testosterona livre calculada não tem valor diagnóstico além da testosterona total. Quando SHBG está acima do intervalo de referência, a testosterona livre calculada pode ajudar a diagnosticar hipogonadismo apesar da testosterona normal níveis. Quando SHBG está abaixo do intervalo de referência, a testosterona livre calculada pode ajudar a excluir o hipogonadismo, apesar dos baixos níveis de testosterona.

Os médicos devem garantir a prescrição e monitoramento apropriados de testosterona para homens com hipogonadismo, de acordo com diretrizes atuais.

A publicação “Terapia com testosterona em homens com hipogonadismo: Diretrizes de prática clínica da *Endocrine Society*” traz considerações concordantes com as do grupo do Reino Unido, dentre as quais e complementarmente, destacam-se:

Recomenda a avaliação diagnóstica de hipogonadismo em homens com sintomas e sinais de deficiência inequívoca de testosterona e concentrações de testosterona total sérica e/ou testosterona livre consistentemente baixas.

Também esclarece que os intervalos de referência relatados para as concentrações de testosterona total e testosterona livre em homens jovens saudáveis variam entre laboratórios e ensaio, e que tal variação nos intervalos de referência pode ser atribuída à falta de padronização dos ensaios de testosterona, diferenças de calibrador, diferenças nas populações usadas para gerar intervalos de referência e também interferência nos imunoenaios, como uso da biotina exógena.

Outra observação é que as concentrações de testosterona podem ser afetadas por doença aguda, deficiência nutricional e medicamentos. Também pela idade, obesidade, diabetes, distúrbios do sono, incluindo apneia obstrutiva do sono. Portanto, a investigação da deficiência em homens deve incluir uma avaliação geral para excluir doenças sistêmicas, distúrbios alimentares, exercícios excessivos, distúrbios do sono, drogas recreativas e certos medicamentos (opióides ou altas doses de glicocorticoides).

Cita apoio a um projeto para desenvolver intervalo de referência para testosterona total baseado em dados de homens de quatro grandes coortes nos Estados Unidos e na Europa que encontrou um intervalo de referência para testosterona total, em homens jovens saudáveis e não obesos (19 a 39 anos), de 264 a 916 ng/dL usando o percentil 2,5 e 97,5, e 303 a 852 ng/dL usando o percentil 5 e 95.

A diretriz é contra a triagem de rotina para hipogonadismo masculino na população geral e aponta que baixas concentrações de testosterona ocorrem frequentemente sem sintomas ou sinais de deficiência, e esses níveis baixos (sozinhos) não estabelecem um diagnóstico.

Edição 11. Novembro/2024. Assessoria Médica – Lab Rede

Referência

1. Standardising the biochemical confirmation of adult male hypogonadism; a joint position statement by the Society for Endocrinology and Association of Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2023, Vol. 60(4) 223–227.

2. Bhasin et al. Testosterone Therapy in Men with hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines for. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2018, 103(5):1715–1744