

CAATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 08/2014

**Eficácia e segurança da testosterona no tratamento de
disfunção sexual masculina**

*Efficacy and safety of testosterone in the treatment of
male sexual dysfunction*

*Eficacia y seguridad de la testosterona en el tratamiento de
disfunción sexual masculina*

**Belo Horizonte - MG
Agosto - 2014**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG



2014. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Mariana Michel Barbosa
Mestre em Saúde Coletiva

Haliton Alves de Oliveira Junior
Mestre em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica

Revisão Técnica:

Francisco de Assis Acurcio
CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Testosterona

Indicação: Disfunção sexual masculina

Caracterização da tecnologia: Testosterona é um hormônio esteroide que é produzido naturalmente pelos testículos, e em quantidades muito menores pelos ovários nas mulheres e pelas glândulas suprarrenais em ambos os sexos. A testosterona é responsável pelo desenvolvimento e manutenção das características masculinas normais, sendo também de extrema importância para a função e o desempenho sexual.

Pergunta: A testosterona é eficaz e segura no tratamento de homens com disfunção sexual?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases *The Cochrane Library* (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Buscou-se revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos que comparassem a testosterona com placebo ou outras opções terapêuticas para o tratamento da disfunção sexual. A busca também compreendeu avaliações de tecnologias em saúde (ATS) em sites de agências internacionais e na Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde. Foram selecionados estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos nove estudos: Duas revisões sistemáticas e sete ensaios clínicos randomizados. As revisões demonstraram que o uso de testosterona é moderadamente eficaz em homens com nível baixo a médio de testosterona. Porém essas revisões apresentavam uma qualidade de evidência baixa e muito baixa. Os ensaios clínicos randomizados incluídos apresentaram resultados distintos entre si, devido à variabilidade do tipo de participante de cada estudo. Além disso, muitos ensaios clínicos apresentaram resultados sem significância estatística. Nenhuma avaliação de tecnologia foi encontrada.

Recomendações: Baseando-se nas evidências de eficácia disponíveis pela avaliação dos estudos incluídos e considerando a falta de padronização na definição da concentração sérica crítica para o diagnóstico de hipogonadismo, da posologia adequada e da dose inicial de testosterona usada na terapia de reposição hormonal, a intensidade da recomendação deste PTC é fraca a favor do uso da testosterona no tratamento de homens, considerados hipogonádicos, com disfunção sexual. Para homens com níveis normais de testosterona, não há indicação do uso da mesma. Dos estudos incluídos, poucos relataram desfechos de segurança, não sendo possível concluir se a testosterona é ou não segura no tratamento da disfunção sexual. Desta forma, concluiu-se que existe necessidade de estudos que incrementem o nível de conhecimento sobre o tema, para que seja possível estabelecer uma recomendação mais plausível sobre o uso da testosterona no tratamento da disfunção sexual masculina.

ABSTRACT

Technology: Testosterone

Indication: Male sexual dysfunction

Characterization of the technology: Testosterone is a steroid hormone that is naturally produced by the testicles and in much smaller amounts by the female ovaries and adrenal glands in both sexes. Testosterone is responsible for the development and maintenance of the normal masculine characteristics, and is also extremely important for sexual function and sexual performance.

Question: Is testosterone effective and safe for treating men with sexual dysfunction?

Search and analysis of scientific evidence: The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS and Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases were searched. We attempted to find systematic reviews of clinical trials that compared testosterone with placebo or other therapeutic option for sexual dysfunction treatment. We also searched for Health Technologies Assessments (HTA) in national and international agencies websites. Studies published in English, Portuguese or Spanish were selected.

Summary of results of selected studies: Two systematic reviews and seven randomized controlled trials were included. The reviews showed that in men with medium to low testosterone level the use of testosterone is moderately effective. However, these reviews had low and very low quality of evidence. The included randomized clinical trials showed each one different results due to the variability between the participant's settings in each study. In addition, many results of clinical trials did not show statistical significance. No health technology assessment was found.

Recommendations: Based on the available evidence of efficacy from the included studies, the lack of standardization in the definition of critical serum for the diagnosis of hypogonadism and the definition of appropriate dosage and the initial dose of testosterone replacement therapy, this PTC recommendation is weak in favor of the use of testosterone for the treatment of sexual dysfunction in men with hypogonadism. For men with normal testosterone levels, there is no indication for testosterone use. Of the included studies, few reported safety outcomes, therefore is not possible to conclude whether or not testosterone is safe in the treatment of sexual dysfunction in men. More studies on this subject are necessary to establish a more plausible recommendation on the use of testosterone for male sexual dysfunction treatment.

RESUMEN

Tecnología: La testosterona

Indicación: La disfunción sexual masculina

Caracterización de la tecnología: La testosterona es una hormona esteroide que es producido naturalmente por los testículos, y en cantidades mucho menores en las mujeres por parte de los ovarios y las glándulas suprarrenales en ambos sexos. La testosterona es responsable del desarrollo y mantenimiento de características masculinas normales, y también es muy importante para la función y el rendimiento sexual.

Pregunta: ¿La testosterona es eficaz y segura en el tratamiento de los hombres con disfunción sexual?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se hicieron búsquedas en The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via pubmed), LILACS y en Centre for Review and Dissemination (CRD). Se realizaron búsquedas de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos que compararon la testosterona con placebo, u otras opciones terapéuticas para el tratamiento de la disfunción sexual. También se han seleccionado Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) de los organismos internacionales y de la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - REBRATS). Se seleccionaron los estudios publicados en Inglés, portugués o español, a partir de 2009.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Se incluyeron nueve estudios: dos revisiones sistemáticas y siete ensayos clínicos aleatorios. Los exámenes han demostrado que el uso de la testosterona es moderadamente efectivo en hombres con bajos o medios niveles de testosterona. Sin embargo, estas revisiones tenían una calidad de evidencia baja y muy baja. Ensayos clínicos aleatorios incluidos mostraron resultados diferentes entre sí, debido a variabilidad de tipo de participante de cada estudio. Por otra parte, muchos resultados de los ensayos clínicos no mostraron significación estadística. No se encontró ETS.

Recomendaciones: Basado en la evidencia disponible de la eficacia encontrada de los estudios incluidos y teniendo en cuenta la falta de estandarización en la definición de suero crítico para el diagnóstico de hipogonadismo, la dosis adecuada y la dosis inicial de testosterona utilizada en la terapia de reemplazo hormonal, la intensidad de la recomendación es débil a favor del uso de la testosterona en el tratamiento de los hombres con hipogonadismo con la disfunción sexual. Para los hombres con niveles normales de testosterona, no hay indicación para el uso de la testosterona. De los estudios incluidos, unos reportaron resultados de seguridad, entonces no es posible concluir si la testosterona es segura en el tratamiento de la disfunción sexual. Por lo tanto, se concluyó que existe la necesidad de estudios que aumenten el nivel de conocimiento sobre el tema, para que se pueda establecer una recomendación más plausible en el uso de la testosterona en el tratamiento de la disfunción sexual masculina.

SUMÁRIO

1. CONTEXTO.....	6
2. PERGUNTA	7
3. INTRODUÇÃO	8
3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais.....	8
3.2 Descrição da tecnologia avaliada.....	10
3.2.1 Descrição das tecnologias alternativas	11
3.2.2 Testosterona e terapia de reposição.....	12
3.2.3 Estimativa do custo do tratamento	14
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	17
5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	20
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	22
6.1 Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas.....	22
7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	24
7.1. Resultados de eficácia e segurança das revisões sistemáticas	24
7.2. Resultados de eficácia e segurança dos ensaios clínicos.....	26
7.3. Resultado das avaliações de tecnologias sanitárias.....	32
REFERÊNCIAS.....	34

1. CONTEXTO

O Centro Colaborador do SUS (CCATES) é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a tomada de decisões em âmbito administrativo e junto ao Poder Judiciário.

Neste contexto, foi verificada a necessidade de elaborar pareceres técnico-científicos enfocando a avaliação de medicamentos, procedimentos e outras tecnologias médicas com impacto na saúde pública em resposta às demandas para o fornecimento de tecnologias pelo Sistema Único de Saúde e/ou contribuição para decisões judiciais e administrativas em debate na sociedade brasileira.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre uso da testosterona no tratamento de pacientes masculinos com disfunção sexual.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

População	Pacientes do sexo masculino com disfunção sexual
Intervenção	Testosterona
Comparação	Placebo
Parâmetros	Eficácia e segurança
Desfecho (Outcomes)	Melhora da função sexual, libido, nível de ereção, desejo sexual, força e resistência, cognição, humor e densidade óssea.

Pergunta: A testosterona é eficaz e segura para o tratamento de homens com disfunção sexual?

3. INTRODUÇÃO

3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

As disfunções sexuais são caracterizadas pela falta, excesso, desconforto e/ou dor relacionados ao ato sexual (ABDO). A disfunção sexual (DS) apresenta uma prevalência de 20-30% em homens adultos, sendo que a mesma aumenta com o aumento da idade (LEWIS *et al.*, 2010).

A DS em alguns casos pode levar a infertilidade, devido à ausência do ato sexual. Além disso, a disfunção sexual pode ocasionar sérias alterações na qualidade de vida do paciente e do seu parceiro. Homens com DS têm níveis significativamente menores de autoconfiança que homens sem essa disfunção (MCCABE *et al.*, 2010). Porém menos de 50% dos homens com disfunção sexual procuram auxílio médico (BUVAT *et al.*, 2009).

Os principais fatores associados à disfunção sexual são a ansiedade de desempenho, distração de pensamentos sensuais, falta de intimidade e sensualidade e perda da autoconfiança. Episódios de fracasso sexual podem levar a uma disfunção sexual devido ao estabelecimento de um círculo vicioso (MCCABE *et al.*, 2010).

A Associação Psiquiátrica Americana classifica as disfunções sexuais masculinas em (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2002):

- Transtornos do desejo sexual, que pode ser subdividido em: transtorno do desejo sexual hipoativo, que ocorre quando há deficiência ou ausência de fantasias sexuais e desejo de ter atividade sexual; transtorno de aversão sexual, que se caracteriza pela aversão e esquiva ativa do contato sexual genital com um parceiro; e transtornos da excitação sexual, que se dá pela dificuldade ou incapacidade de excitação.

- Transtorno erétil masculino, definido como a incapacidade persistente ou recorrente de obter ou manter ereção adequada até a conclusão da atividade sexual.
- Transtorno do orgasmo masculino, que ocorre devido ao atraso ou ausência persistente ou recorrente de orgasmo, após uma fase normal de excitação sexual.
- Ejaculação precoce, que é conceituado como o orgasmo e ejaculação, persistente ou recorrente, com estimulação mínima antes, durante ou logo após a penetração e antes que o indivíduo o deseje.
- Dispareunia, que se caracteriza pela dor genital associada ao ato sexual.
- Disfunção sexual devida a uma condição médica geral, que ocorre em consequência dos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral levando a uma disfunção sexual clinicamente significativa.
- Disfunção sexual induzida por substância, que é resultado dos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (droga de abuso, medicamento ou exposição à toxina).
- Disfunção sexual sem outra especificação, que são as disfunções sexuais que não satisfazem os critérios para qualquer disfunção sexual específica, ou seja, são de origem desconhecida.

Dentre essas, a disfunção erétil é a principal desordem sexual que acomete os homens. A disfunção erétil é definida como inabilidade recorrente de obter ou manter uma ereção peniana suficiente para realizar o ato sexual por mais de três meses. A prevalência da disfunção erétil depende da idade, estando entre 1 e 10% entre os homens com menos de 40 anos, de 2 e 15% entre os homens de 40 anos de idade, 20 e 40% em homens com 60 anos de idade ou mais. A disfunção sexual, portanto, implica alguma alteração, em uma ou mais das fases do ciclo de resposta sexual, ou dor associada ao ato, o que se manifesta de forma persistente ou recorrente (LEWIS *et al.*, 2010).

3.2. Descrição da tecnologia avaliada

Alguns medicamentos têm sido utilizados para o tratamento da disfunção sexual relacionada à andropausa (hipogonadismo tardio), dentre eles podemos citar a testosterona e seus ésteres, a metiltestosterona, a fluoximesterona, a mesterolona e a androstenolona. Todos esses princípios ativos estão classificados no sistema ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*) da Organização Mundial da Saúde – OMS (WHO, 2013). A maioria dos Ensaios Clínicos Randomizados – ECR publicados sobre a terapia de reposição hormonal com hormônios andrógenos têm investigado a função sexual em homens hipogonádicos e eugonádicos, porém com resultados díspares (ISIDORI *et al.*, 2005). Nos estudos publicados a falta de discriminação entre os efeitos androgênicos nos diferentes domínios da função sexual (disfunção erétil, desejo sexual, orgasmo, satisfação sexual e geral) contribuíram para equívocos e uso irracional da testosterona para o tratamento de disfunção erétil (ISIDORI *et al.*, 2005), um dos sinais da disfunção sexual e andropausa.

O custo de um ECR desenhado para averiguar a segurança da suplementação androgênica em homens é relevante, e baseado em dados atuais, nenhuma das companhias farmacêuticas que dividem o mercado de terapia de reposição hormonal estaria disposta a realizar um estudo que poderia produzir resultados contraprodutivos (ISIDORI *et al.*, 2005).

Os benefícios da terapia de reposição hormonal com testosterona em homens hipogonádicos incluem a melhora da libido e da função sexual; aumento da densidade óssea, da massa muscular, força e resistência; melhora da função cognitiva, humor, sensação de bem-estar e qualidade de vida; e elevação da imunidade (ABADILLA & DOBS *et al.*, 2012).

3.2.1. Descrição das tecnologias alternativas

A maioria dos estudos publicados acerca de reposição hormonal, bem como guias de recomendação baseados em evidência, incluem a testosterona e também os seus ésteres (decanoato, cipionato, propionato, fempropionato, undecilato, caproato, isocaproato, enantato e fenilpropionato) como terapia preconizada para a melhora do quadro de disfunção sexual e andropausa (hipogonadismo tardio). No entanto, em alguns estudos publicados, outros princípios ativos têm sido utilizados no controle dessa condição, como por exemplo, o citrato de clomifeno, a gonadotrofina coriônica humana e a mesterolona (KATZ *et al.*, 2011; BUCHTER *et al.*, 1998; LUISI & FRANCHI, 1980). Porém, em revisões sistemáticas e guias sobre a terapia de reposição hormonal, esses princípios ativos não são comumente avaliados, por não agirem unicamente sobre o receptor androgênico, por serem compostos sintéticos não aromatizáveis e não serem rotineiramente utilizados na prática clínica (ISIDORI *et al.*, 2005).

Em homens hipogonádicos que apresentam disfunção erétil, pode ser utilizada a combinação de testosterona com inibidores da fosfodiesterase 5, como foi investigado por ALHATHAL *et al.*, 2012.

Diferentes preparações e formas farmacêuticas estão disponíveis para a terapia de reposição hormonal com andrógenos, entre elas o gel tópico, cápsulas moles, comprimido sublingual, comprimido oral, comprimido bucal, solução injetável, pellet para implantação e adesivo transdérmico (SBEM, 2004).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA aprovou o registro dos seguintes princípios ativos compatíveis com a terapia de reposição androgênica em homens: cipionato de testosterona 100mg/mL (solução injetável), associação medicamentosa entre propionato, isocaproato, decanoato e fempropionato de testosterona 30mg+60mg+100mg+60mg (solução injetável), metiltestosterona (comprimido sublingual), testosterona 3 mg/1,5mL (solução tópica), testosterona gel a 1% 25 mg/2,5g

(sachê de 2,5 g); 50 mg/5,0g (sachê de 5,0 g); bisnaga de 50 g; frasco de 50 e 70 g e undecilato de testosterona 40 mg (casula gelatinosa mole) e 200 mg/mL (solução injetável) (ANVISA, 2013).

3.2.2. Testosterona e terapia de reposição

O eixo hipotálamo-hipófise-gônada é uma parte crítica no desenvolvimento e regulação do sistema reprodutivo. Regiões específicas do hipotálamo secretam hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) de forma pulsátil. Esse hormônio comunica com a hipófise que passa a produzir o hormônio luteinizante (LH), que agirá sobre as células de Leydig nos testículos estimulando a produção de testosterona e o hormônio folículo estimulante (FSH), que agirá sobre as células de Sertoli regulando a espermatogênese. Somente 2% da testosterona circula na corrente sanguínea na forma livre, enquanto que 98% está ligada a proteínas plasmáticas ou fortemente associadas à globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG) [44%] ou fracamente associada à albumina (54%), essa última disponível para os tecidos. A testosterona livre e a ligada à albumina são conhecidas como testosterona biodisponível. (ABADILLA E DOBS, 2012).

O nível de testosterona aumenta até os 17 anos de idade, depois se estabiliza em 300 a 1000 ng/dL, até entre as idades de 35-40 anos, quando os níveis séricos começam a declinar numa taxa de 1,2 a 2% ao ano. (ABADILLA E DOBS, 2012).

A deficiência de testosterona pode envolver defeitos em vários níveis do eixo hipotálamo-hipófise-gônada. A deficiência pode ser causada por anormalidade testicular (hipogonadismo primário), por falha hipofisária ou hipotalâmica (hipogonadismo secundário) ou por combinação dos dois (hipogonadismo misto). Além disso, uma deficiência clínica pode resultar na redução da ação da testosterona, por causa da redução da biodisponibilidade do hormônio ou por causa de alterações no receptor androgênico (BUVAT *et al.*, 2010).

Como a testosterona é o combustível hormonal para o desejo sexual e também regula todos os outros passos da resposta sexual do homem, disfunções sexuais são sintomas proeminentes de deficiência de testosterona e, muitas vezes, o sintoma inicial (BUVAT *et al*, 2010).

Não há nenhuma definição universal sobre qual é o nível considerado baixo de testosterona. Em geral, níveis abaixo de 2 ng/mL (7 nmol/L) são, na maioria da vezes, associados com uma redução da função sexual e das ereções noturnas, enquanto o efeito máximo da testosterona acontece entre os níveis de 3,5-4,0 ng/mL (12-16 nmol/L) e acima (BUVAT *et al*, 2006 apud. BUVAT *et al*, 2010). Parece haver uma faixa, entre 2 e 4 ng/mL, na qual o efeito da testosterona sobre a atividade sexual pode ou não ser máxima, de acordo com a sensibilidade individual ao andrógeno (BUVAT *et al*, 2010).

É sabido que apenas homens que apresentam nível de testosterona baixo e sintomas relevantes de disfunção, podem ser indicados à terapia de reposição hormonal com testosterona. Há duas indicações primárias para a terapia de reposição com testosterona em homens adultos. A primeira é para o tratamento de homens com redução substancial da concentração sérica de testosterona, por ruptura significativa do eixo hipotálamo-hipófise-gônada, ou em homens sem testículos ou com testículos atrofiados (BHASIN *et al*, 2006 Apud. BUVAT *et al*, 2010). A segunda, mais comum, é indicada para homens exibindo sinais ou sintomas relacionados à idade (WANG *et al*, 2008 Apud. BUVAT *et al*, 2010).

A Associação Internacional de Andrologia, Sociedade Internacional para o Estudo do Envelhecimento Masculino, Associação Europeia de Urologia, Academia Europeia de Andrologia e Associação Americana de Andrologia (ISA, ISSAM, EAU, EAA, ASA) propõem 230 ng/dL como sendo o limite inferior da concentração sérica total de testosterona, com a qual o indivíduo poderá se beneficiar da terapia de reposição com testosterona. Já a Sociedade Endócrina e a Associação Americana de Endocrinologia Clínica – AACE, sugerem respectivamente, 300 ng/dL e 200 ng/dL (ABADILLA & DOBS, 2012).

As formas de testosterona disponíveis para a terapia de reposição incluem comprimidos e cápsulas de undecanoato de testosterona e comprimidos de mesterolona, como formas farmacêuticas orais. As formas farmacêuticas tópicas incluem o *pellet* bucal (colocado na cavidade gengival acima dos dentes incisivos), gel de testosterona, adesivo escrotal de testosterona e adesivo não escrotal de testosterona. Uma forma subcutânea é o *pellet* de implantação de testosterona e as formas intramusculares são os ésteres propionato de testosterona, cipionato de testosterona, enantato de testosterona, a associação medicamentosa entre os ésteres fenilpropionato, isocaproato, propionato, decanoato de testosterona e o undecanoato de testosterona. (BUVAT *et al*, 2010).

Os riscos da terapia de reposição hormonal com testosterona envolvem a piora do quadro de hiperplasia prostática benigna, policitemia, a aceleração de câncer preexistente, exacerbação da apnéia do sono e falha cardíaca congestiva; aumento do risco de toxicidade hepática e tumores; ginecomastia, atrofia testicular e infertilidade; acne, pele oleosa e queda de cabelo (ABADILLA & DOBS, 2012).

Os benefícios da terapia de reposição hormonal com testosterona em homens hipogonádicos incluem a melhora da libido e da função sexual; aumento da densidade óssea, da massa muscular, força e resistência; melhora da função cognitiva, humor, sensação de bem-estar e qualidade de vida; e elevação da imunidade (ABADILLA & DOBS, 2012).

3.2.3. Estimativa do custo do tratamento

Para estimar o custo do tratamento com Testosterona foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas e seus preços de fábrica disponíveis para compras públicas e o ICMS de 18%, conforme descrito no Quadro 2 (CMED, 2013).

A Tabela 1 apresenta o resultado das estimativas de custo diário, mensal e anual considerando as diversas apresentações de testosterona disponíveis.

Quadro 02. Comparação entre os preços

Medicamento	Preço teto de fábrica (R\$)	Preço por unidade Farmacológica (R\$)
Undecilato de testosterona 250 mg/mL solução injetável, cx com 1 ampola de 4 mL	345,37	345,37
Testosterona 250 mg/mL solução injetável, cx com 1 ampola de 4 mL	345,37	345,37
Cipionato de testosterona 100 mg/mL ,solução injetável, cx com 3 ampolas de 2 mL.	27,35	9,12
Undecilato de testosterona 40 mg, frasco plástico opaco com 30 cápsulas gelatinosas mole	45,31	1,51
Undecilato de testosterona 40 mg, sachê de alumínio contendo blister com 30 cápsulas gelatinosas	39,99	1,33
Testosterona 3 mg/1,5 mL solução tópica, frasco plástico de 110 mL + aplicador	213,49	213,49

Tabela 1. Estimativa de custo do tratamento de disfunção sexual com testosterona

Apresentação	Posologia e tempo médio *	Intervalo de tempo informado pela bula	Custo diário (R\$)	Custo mensal (R\$)	Custo anual (R\$)
Undecanoato de testosterona 250 mg/mL sol. Inj.	1000 mg/12 semanas	10 a 14 semanas	4,17	125,06	1500,71
Testosterona 250 mg/mL sol. Inj.	1000 mg/12 semanas	10 a 14 semanas	4,17	125,06	1500,71
Cipionato de testosterona 100 mg/mL	200 mg/2 semanas	2 semanas	0,61	18,24	218,88
Testosterona 3 mg/1,5 mL sol. tóp.	75 mg/dia	30 a 120 mg/dia	72,78	2183,42	26.201,05
Undecilato de testosterona 40 mg cápsula gel. mole (frasco)	160 mg/dia por três semanas; 120 mg/dia subsequente	120 a 160 mg/dia por 3 semanas, seguido de 40 a 120 mg/dia	4,68	140,43	1685,16
Undecilato de testosterona 40 mg cápsula gel. Mole(sachê alumínio)	160 mg/dia por três semanas; 120 mg/dia subsequente	120 a 160 mg/dia por 3 semanas, seguido de 40 a 120 mg/dia	4,12	123,69	1484,2

*tempo médio considerando o intervalo fornecido pela bula do medicamento.

Na tabela 1 é possível comparar os preços de cada formulação e dosagem, entre os produtos que apresentam registro na ANVISA. É importante salientar que não há na literatura a definição de uma dose geral para essas preparações. Os valores de dose e seus intervalos foram calculados de acordo com as informações fornecidas nas bulas dos medicamentos. No bulário eletrônico da ANVISA havia apenas a bula do produto correspondente ao éster Cipionato de testosterona, as demais informações foram buscadas manualmente na internet e nos sites das indústrias fabricantes. Para a solução tópica de testosterona 3 mg/1,5mL, AXERON®(Ely Lilly Austrália), a posologia preconizada era 30 a 120 mg/dia. O frasco dosador libera, a cada acionamento, quantidade de solução equivalente a 30 mg de testosterona. Dessa forma, o guia de medicação desse medicamento considerava as doses de 30, 60, 90 e 120 mg/dia. Para o cálculo do preço, foi feita a média dessas quatro dosagens. Para as duas formulações de undecilato de testosterona cápsulas de 40 mg, Androxon® (Schering-Plough indústria farmacêutica S.A.), a diferença no preço está na embalagem utilizada: uma apresenta frasco opaco com 30 cápsulas e a outra, mais barata, apresenta sachês de alumínio com blister de 30 comprimidos. Para essas duas formulações, a posologia preconizada era uma dose inicial de 120 a 160 mg/dia por três semanas, seguida de dose subsequente de 40 a 120 mg/dia. Dessa forma, para cálculo do preço, foram utilizadas as dosagens máximas tanto para a dose inicial quanto para a subsequente.

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Uma busca de Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foi realizada em sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e de agências internacionais como *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS/Espanha), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá), *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido), *Health Technology Assessment Programme* (NIHR/ Reino Unido) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/Austrália).

Foi realizada uma busca por revisões sistemáticas em 19/06/2013 nas bases de dados The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), Lilacs e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (**Quadro 3**). Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados. Para complementar os resultados das revisões sistemáticas, foi realizada uma busca por ensaios clínicos em 06/10/2013 nas bases de dados *The Cochrane Library* (via Bireme), Medline (via Pubmed) e LILACS (**Quadro 4**).

Quadro 3. Estratégia de busca da pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 19/06/2013.

Bases de Dados eletrônica	Estratégia de Busca
The Cochrane Library (via Bireme)	<p>#1 MeSH descriptor: [Testosterone Congeners] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Hormone Replacement Therapy] explode all trees</p> <p>#3 Hormone next deficiency (Word variations have been searched)</p> <p>#4 hormone or androgen or testosterone and supplementation (Word variations have been searched)</p> <p>#5 fluoxymesterone or methyltestosterone or testosterone or mesterolone or androstanolone(Word variations have been searched)</p> <p>#6 #8 or #9 or #10 or #11 or #12) AND (#1 Mesh descriptor: [Sexual and Gender Disorders] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Sexual Dysfunctions, Physiological] explode all trees</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Sexual Behavior] explode all trees</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Libido] explode all trees</p> <p>#5 Sexual dysfunction (Word variations have been searched)</p> <p>#6 Sexual problem* or Sexual function or Sexuality or (Lack next libido) or (Loss next libido) or (low next libido) or sexual desire or sex drive or (decreased next libido) (Word variations have been searched)</p> <p>#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6]</p>
Medline (via Pubmed)	<p>((("Hormone Replacement Therapy"[Mesh]) OR "Testosterone Congeners"[Mesh]) OR (fluoxymesterone OR methyltestosterone OR testosterone OR mesterolone OR androstanolone OR hormone AND replacement OR androgens OR androgens AND analogues) AND (((("Libido"[Mesh] OR decreased AND libido OR lack AND libido OR sexual desire OR sex drive OR loss AND libido OR sexual problems OR sexual dysfunction OR sexuality)) OR "Sexual Behavior"[Mesh]) OR "Sexual Dysfunctions, Psychological"[Mesh]) OR "Sexual Dysfunction, Physiological"[Mesh] Filters: Review; Humans; English; Portuguese; Spanish; Male</p>
Lilacs	<p>EX D27.505.696.399.472.161\$ OR EX D04.808.054.079.429.824\$ OR EX D06.472.334.851.968.984\$ OR EX D04.808.054.079.429.154.349\$ OR EX D04.808.908.466\$ OR EX D04.808.054.040.248.450\$ OR testosterone OR testosterone OR metiltestosterona OR methyltestosterone OR fluoxymesterone OR fluoximesterona OR mesterolone OR mesterolona OR androstanolone OR androstanolona OR hormone replacement OR reposiç�o hormonal OR reemplazo de la hormona [Palavras] and EX F02.739.794.511\$ OR EX F01.145.802\$ OR (Disfun� AND Sexual�) OR (sexual� AND dysfunct�) OR (sexual� AND disorder�) OR (Defici�ncia AND hormone�) OR (hormone AND deficiency) OR (lack AND libido) OR (loss AND libido) OR (Low AND libido) OR (Decrease� AND libido) OR (Problema� AND sexua�) OR Sexualidade OR sexuality OR (sexua� AND desire) [Palavras] and Review OR Revisi�n OR Revis�o [Palavras]</p>
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	<p>((Phosphodiesterase 5 Inhibitors) OR (Phosphodiesterase AND Type AND 5) OR (Phosphodiesterase AND 5) OR (PDE5) OR (PDE-5) OR (inhibitors) OR (sildenafil) OR (vardenafil) OR (tadalafil) OR (udenafil) OR (mirodenafil) OR (avanafil) OR (lodenafil)) AND ((Erectile Dysfunction) OR (Penile Erection) OR (Impotence) OR (Penile AND Erection) OR (erecti* AND dysfunct*) OR (sexua* AND dysfunct*) OR (sexua* AND disorder*) OR (erect*)):TI IN DARE, NHSEED, HTA</p>

Quadro 4. Estratégia de busca da pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 06/10/2013.

Bases de Dados eletrônica	Estratégia de Busca
The Cochrane Library (via Bireme)	<p>#1 MeSH descriptor: [Testosterone Congeners] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Hormone Replacement Therapy] explode all trees</p> <p>#3 Hormone next deficiency (Word variations have been searched)</p> <p>#4 hormone or androgen or testosterone and supplementation (Word variations have been searched)</p> <p>#5 fluoxymesterone or methyltestosterone or testosterone or mesterolone or androstanolone (Word variations have been searched)</p> <p>#6 #8 or #9 or #10 or #11 or #12</p> <p>From 2008 to 2013, In trials</p> <p>And</p> <p>#1 Mesh descriptor: [Sexual and Gender Disorders] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Sexual Dysfunctions, Physiological] explode all trees</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Sexual Behavior] explode all trees</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Libido] explode all trees</p> <p>#5 Sexual dysfunction (Word variations have been searched)</p> <p>#6 Sexual problem* or Sexual function or Sexuality or (Lack next libido) or (Loss next libido) or (low next libido) or sexual desire or sex drive or (decreased next libido) (Word variations have been searched)</p> <p>#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6</p>
Medline (via Pubmed)	<p>((("Hormone Replacement Therapy"[Mesh]) OR "Testosterone Congeners"[Mesh]) OR (fluoxymesterone OR methyltestosterone OR testosterone OR mesterolone OR androstanolone OR hormone AND replacement OR androgens OR androgens AND analogues) AND (((("Libido"[Mesh] OR decreased AND libido OR lack AND libido OR sexual desire OR sex drive OR loss AND libido OR sexual problems OR sexual dysfunction OR sexuality)) OR "Sexual Behavior"[Mesh]) OR "Sexual Dysfunctions, Psychological"[Mesh]) OR "Sexual Dysfunction, Physiological"[Mesh] Filters: Clinical trial; Humans; English; Portuguese; Spanish; Male</p>
Lilacs	<p>EX D27.505.696.399.472.161\$ OR EX D04.808.054.079.429.824\$ OR EX D06.472.334.851.968.984\$ OR EX D04.808.054.079.429.154.349\$ OR EX D04.808.908.466\$ OR EX D04.808.054.040.248.450\$ OR testosterone OR testosterone OR metiltestosterona OR methyltestosterone OR fluoxymesterone OR fluoximesterona OR mesterolone OR mesterolona OR androstanolone OR androstanolona OR hormone replacement OR reposição hormonal OR reemplazo de la hormona [Palavras] and EX F02.739.794.511\$ OR EX F01.145.802\$ OR (Disfunção AND Sexual\$) OR (sexual\$ AND dysfunct\$) OR (sexual\$ AND disorder\$) OR (Deficincia AND hormone\$) OR (hormone AND deficiency) OR (lack AND libido) OR (loss AND libido) OR (Low AND libido) OR (Decrease\$ AND libido) OR (Problema\$ AND sexua\$) OR Sexualidade OR sexuality OR (sexua\$ AND desire) AND clinical trial\$ OR ensayo\$ clnico\$ OR ensaio\$ clnico\$</p>
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	<p>((Phosphodiesterase 5 Inhibitors) OR (Phosphodiesterase AND Type AND 5) OR (Phosphodiesterase AND 5) OR (PDE5) OR (PDE-5) OR (inhibitors) OR (sildenafil) OR (varidenafil) OR (tadalafil) OR (udenafil) OR (mirodenafil) OR (avanafil) OR (lodenafil)) AND ((Erectile Dysfunction) OR (Penile Erection) OR (Impotence) OR (Penile AND Erection) OR (erecti* AND dysfunct*) OR (sexua* AND dysfunct*) OR (sexua* AND disorder*) OR (erect*)):TI IN DARE, NHSEED, HTA</p>

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

No primeiro momento, foram selecionadas revisões sistemáticas de ensaios clínicos (RS) com ou sem metanálise que avaliassem o tratamento de indivíduos com hipogonadismo tardio (andropausa) e disfunção sexual com Testosterona comparado ao placebo/não intervenção ou a terapias alternativas (inibidores de fosfodiesterase-5). Além disso, foram pesquisadas avaliações de tecnologias de saúde sobre testosterona para o tratamento da andropausa, mas nenhuma avaliação foi encontrada.

Os critérios de exclusão foram aplicados segundo o tipo de estudo (revisão narrativa de literatura; estudos piloto; ensaios clínicos; estudos observacionais; avaliações exclusivamente econômicas; apenas resumos), tipo de intervenção (avaliação de outros fármacos e esquemas terapêuticos) e tipo de pacientes (estudos que avaliaram a terapia de reposição hormonal em mulheres e em homens transexuais).

Num segundo momento, foram selecionados ensaios clínicos randomizados e controlados (ECR) que avaliassem o tratamento de indivíduos com hipogonadismo tardio (andropausa) e disfunção sexual com Testosterona comparado ao placebo/não intervenção ou a terapias alternativas (inibidores de fosfodiesterase-5).

Os critérios de exclusão foram aplicados segundo o tipo de estudo (revisão sistemática, revisão narrativa de literatura; estudos piloto; estudos observacionais; estudos transversais; estudos de caso-controle; avaliações exclusivamente econômicas; apenas resumos), tipo de intervenção (avaliação de outros fármacos e esquemas terapêuticos) e tipo de pacientes (estudos que avaliaram a terapia de reposição hormonal em mulheres e em homens transexuais).

Na estratégia de busca das revisões sistemáticas não houve restrição ao ano de publicação, já na estratégia de busca dos ECR foram considerados artigos publicados de 2008 até a data da busca. Em ambas as buscas, não houve restrição de idade dos

pacientes e foram considerados estudos nos idiomas inglês, espanhol e português. Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram eliminados estudos em duplicata e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos, resumos e textos completos das duas buscas, revisões e de ECRs, respectivamente (**Figura 1 e 2**).

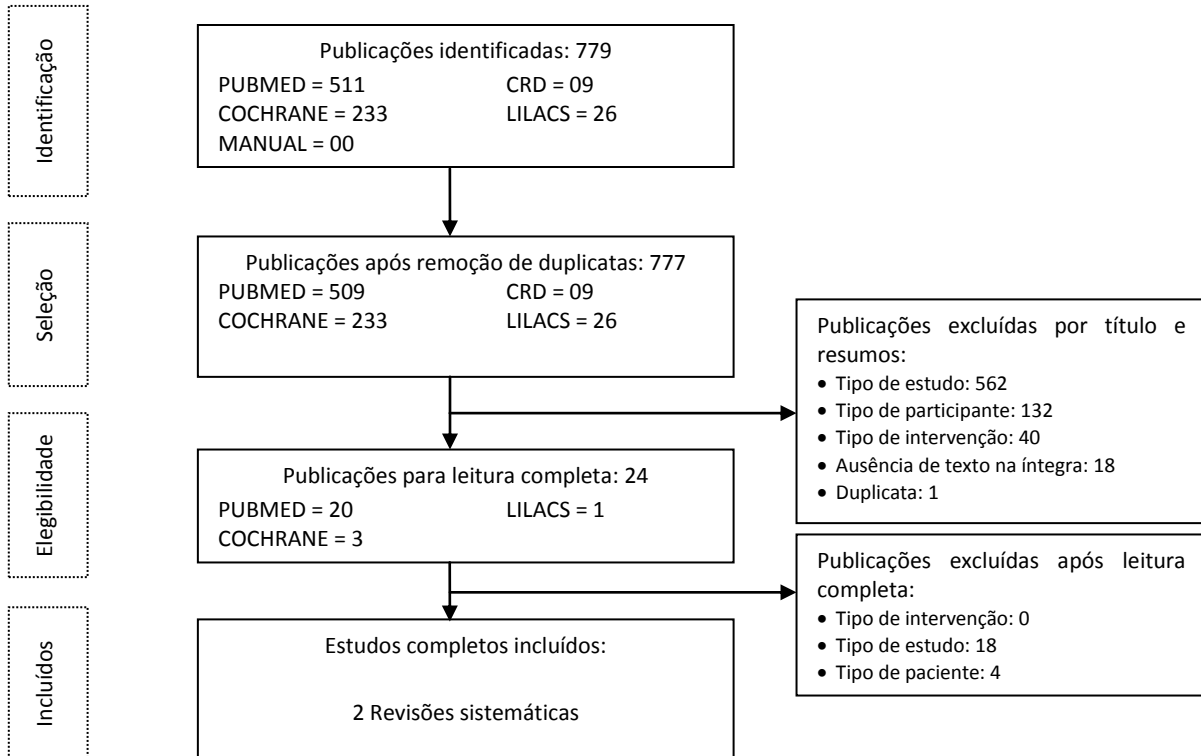


Figura 1. Diagrama das revisões encontradas e selecionadas para esse PTC.

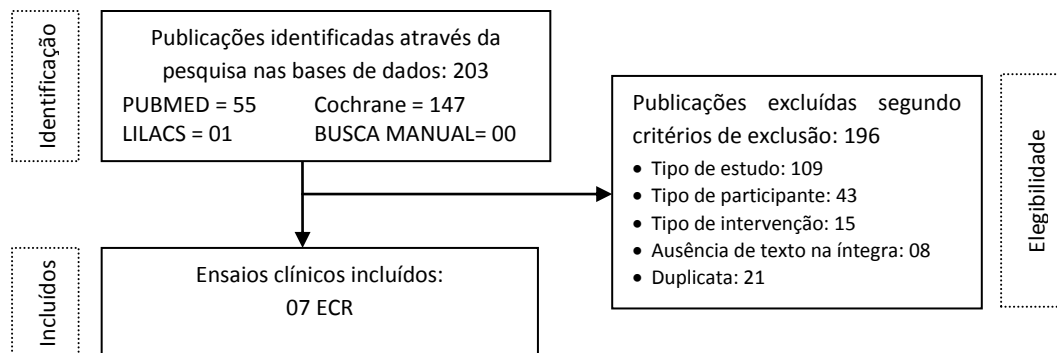


Figura 2. Diagrama com os ensaios clínicos selecionados para esse PTC.

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

6.1. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada utilizou-se o sistema proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) que é uma sistematização da avaliação da qualidade dos estudos selecionados ²⁷ (Quadro 04).

Quadro 4. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas selecionadas.

Parâmetros	Gruenewald <i>et al.</i> , 2003	Isidori <i>et al.</i> , 2005
Pergunta estruturada, explícita e sensível?	Não	Sim
Busca detalhada e completa?	Não	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Sim	Não
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim
Os estudos incluídos estão isentos de limitações importantes?*	Não	Sim
Evidência direta?*	Sim	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?*	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?*	Não apresenta intervalo de confiança	Não
Livre de viés de publicação?*	Não	Não
Desfecho clinicamente relevante?	Sim	Sim
Conflitos de interesse declarados nos estudos primários?	Não	Não
Conflitos de interesse declarados na revisão?	Não	Sim
Qualidade de evidência	Muito baixa qualidade de evidência	Baixa qualidade de evidência
Força de recomendação	Fraca a favor da tecnologia	Fraca a favor da tecnologia

RAM: reação adversa a medicamento; NR: não relatado.

Gruenewald *et al.*, 2003 não apresentou uma pergunta estruturada, explícita e sensível. A busca também não foi considerada sensível, pois essa revisão utilizou apenas uma base de dados. Os estudos primários apresentavam limitações importantes, pois nem todos os estudos eram ECR. A precisão dos resultados foi considerada não adequada, pois a revisão não apresenta o intervalo de confiança dos resultados dos estudos primários. Essa revisão declara que o viés de publicação foi minimizado, porém o mesmo encontra-se presente. Os autores da revisão não declaram conflitos de interesse próprios, nem dos autores dos artigos primários. Logo a qualidade de evidência da revisão foi considerada muito baixa e a força de recomendação, fraca a favor do uso da testosterona para o tratamento da disfunção sexual.

Isidori *et al.*, 2005 relata que os estudos primários apresentavam uma qualidade metodológica baixa, pois os mesmos incluíam amostras pequenas e heterogêneas. Os resultados dos estudos primários apresentavam intervalos de confiança extensos e baixa precisão. O *funnel plot* apresentado na revisão demonstra haver viés de publicação. Os autores da revisão não declararam conflitos de interesse dos estudos primários. Logo a qualidade de evidência da revisão foi considerada baixa e a força de recomendação, fraca a favor do uso da testosterona para o tratamento da disfunção sexual.

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

7.1. Resultados de eficácia e segurança das revisões sistemáticas

Os resultados de eficácia das revisões sistemáticas estão sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2. Apresentação dos resultados de eficácia das revisões sistemáticas incluídas no PTC.

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Gruenewald et al., 2003	Revisão sistemática de 29 ensaios clínicos, sendo 18 ECR. Estudos com duração de 6 a 36 meses de duração. Paciente com 60 anos de idade ou mais. Testoterona versus Placebo	Libido	
		Frequência da atividade sexual e de ejaculação	Redução: gordura corporal *, gordura visceral, gordura subcutânea abdominal, níveis de LDL *, níveis de colesterol total *.
		Ereção funcional	
		Volume da próstata	
		Taxa de fluxo de urina	Aumento: libido, frequência sexual, ereção funcional *, memória de trabalho, qualidade de vida, tolerância ao exercício,
		Nível de colesterol, triglicérides, densidade mineral óssea.	Sem modificações: função sexual, frequência de anginas *, gordura visceral, densidade mineral óssea, atividade física, capacidade aeróbica, flexibilidade, humor, memória, fluência verbal, capacidade física *, volume da próstata *, taxa de volume de urina, níveis de HDL,
		Massa corporal	
		Qualidade de vida	
		Medida de independência funcional	
		Frequência de anginas	
Isidori et al., 2005	Revisão sistemática com metanálise de 17 ECR. Estudos com duração de 1 a 36 meses de duração. Pacientes de 24 a 75 anos. Testoterona versus Placebo	Ereções totais, constituída por: ereções matinais, função erétil, motivação sexual, satisfação sexual e pensamentos sexuais.	<u>Estudos com pacientes na linha base com níveis de testosterona < 10 nmol/L:</u>
			DMP: 1,40 (IC 95% 0,54; 2,25)
			<u>Estudos com pacientes na linha base com níveis de testosterona > 10 nmol/L:</u>
			DMP: 0,60 (IC 95% 0,07; 1,13)

* Resultados encontrados na maioria dos estudos, mas a revisão apresenta estudos com resultados distintos desses.

DMP: Desvio da média padrão; HDL: *High Density Lipoprotein*; LDL: *Low Density Lipoprotein*; ECR: ensaio controlado e randomizado; IC: Intervalo de confiança

GRUENEWALD *et al.*, 2003. Foi realizada uma busca na base dados MEDLINE (*Ovid Web Gateway*), incluindo estudos de 01 de janeiro de 1966 até 31 de outubro de 2001. Explosões de termos médicos (MESH) foram realizadas. A busca foi limitada a termos MESH de homens de meia idade (45-64 anos), 65 ou mais ou 80 ou mais anos de idade e (1) estudos prospectivos, placebos, alocação aleatória, método duplo-cego, ou (2) tipo de publicação, ensaio clínico. Essa revisão qualitativa estruturada avaliou um ou mais resultados físicos, cognitivos, afetivos, funcionais ou de qualidade de vida, relacionados à suplementação hormonal com testosterona. Como resultado do estudo, a suplementação com testosterona não pode ser recomendada, no momento, para homens de idade avançada com nível de testosterona normal ou baixo-normal e ausência de manifestação clínica de hipogonadismo. No entanto, a reposição hormonal com testosterona deve ser garantida em homens de idade com níveis reduzidos de testosterona, independente dos sintomas, e em homens com redução moderada nos níveis séricos de testosterona e sinais ou sintomas de hipogonadismo.

ISIDORI *et al.*, 2005. Revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos placebo controlados, publicados nos últimos 30 anos (contados a partir da data do estudo). O objetivo desse estudo foi avaliar e comparar os efeitos da testosterona em diferentes domínios da vida sexual. Uma busca por todos os ensaios clínicos randomizados publicados foi conduzida nas bases MEDLINE, *The Cochrane Library*, EMBASE e *current contents*. A extração de dados e a qualidade foram avaliadas por dois revisores independentes. Um total de 17 ensaios clínicos randomizados foram incluídos. Heterogeneidade, reprodutibilidade e consistência dos dados foram exploradas usando análise de sensibilidade e meta-regressão. No geral, 656 homens foram avaliados: 284 eram randomizados à testosterona, 284 ao placebo e 88 eram tratados em regime de *cross-over*. A média de duração dos estudos avaliados foi de três meses. Com a metanálise pode-se perceber que em homens com nível médio de testosterona abaixo de 12 nmol/L, o tratamento com testosterona melhora, moderadamente, o número de ereções noturnas, pensamentos sexuais e motivação, número de relações com sucesso, scores de função sexual e satisfação sexual global, enquanto que, a terapia de reposição com

testosterona não teve nenhum efeito sobre a função erétil em homens eugonádicos, quando comparada com os resultados dos que usaram placebo.

7.2. Resultados de eficácia e segurança dos ensaios clínicos

Os resultados de eficácia e segurança dos ensaios clínicos estão sumarizados nas Tabela 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3. Apresentação dos resultados de eficácia dos ensaios clínicos incluídos no PTC. (Continua)

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Shabsigh et al., 2004	Ensaio clínico randomizado		<u>Número (%) de pacientes com aumento do IIEF total comparada a baseline:</u>
	Estudo com duração de 12 semanas	Função sexual (IIEF)	Gel de testosterona 1%: 26 (79%) Placebo: 22 (71%) p= 0,501
Shabsigh et al., 2004	Pacientes hipogonadais com idades entre 26 e 79 anos	Qualidade de vida (tentativas sexuais bem sucedidas)	<u>Número médio de tentativas sexuais bem sucedidas:</u>
	Sildenafil 100 mg + gel de testosterona 1 % versus Sildenafil 100 mg + gel de placebo		Gel de testosterona 1%: 1,7 a 2,1 Placebo: 1,5 a 2,4 Valor de p não informado
Allan et al., 2008	Ensaio clínico randomizado		<u>Diferença das médias da função erétil:</u> Adesivo transdérmico de testosterona 5 mg: -1,40 (IC 95%, -7,02; 4,22) p= 0,62
	Estudo com duração de 12 meses		<u>Sintomas psicológicos:</u> Placebo: 9,3 (3,7) Testosterona 80 mg /dia: 8,5 (3,5) Testosterona 160 mg /dia: 8,3 (3,2) Testosterona 240 mg /dia: 8,3 (3,6)
	Pacientes com nível de testosterona total < 15 nmol/l, não obesos, não fumantes e com idades superiores a 55 anos	Função sexual (IIEF): função erétil, orgasmo, desejo sexual, satisfação sexual global.	<u>Sintomas somáticos:</u> Placebo: 13,8 (4,7) Testosterona 80 mg /dia: 13,3 (4,7) Testosterona 160 mg /dia: 12,4 (3,8) Testosterona 240 mg /dia: 13,0 (4,5)
	Adesivo transdérmico de testosterona 5 mg versus adesivo transdérmico de placebo		<u>Sintomas sexuais:</u> Placebo: 12,5 (3,9) Testosterona 80 mg /dia: 11,5 (3,9) Testosterona 160 mg /dia: 11,0 (3,9) Testosterona 240 mg /dia: 11,1 (4,2) Valor de p não informado

Tabela 3. Apresentação dos resultados de eficácia dos ensaios clínicos incluídos no PTC.
 (Continuação)

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Morales et al., 2009	Ensaio clínico randomizado		Nível de Testosterona (nmol/l): Placebo: 0,2 (-0,6; 2,0) Testosterona 80 mg /dia: 0,4 (-3,3; 4,7) Dehidroepiandrosterona 50 mg/dia: 3,5 (0,9; 5,7) P=0,16 NS
	Estudo com duração de 12 semanas	Nível de Testosterona e dehidroepiandrosterona	Nível de Dehidroepiandrosterona (nmol/l): Placebo: -0,1 (-0,6; 0,3) Testosterona 80 mg /dia: 1,7 (0,8; 3,7) Dehidroepiandrosterona 50 mg /dia: 12,5 (4,9; 17,0) p<0,001
	Pacientes com idades entre 45 e 70 anos	Função sexual (IIEF)	<u>Diferença das médias do IIEF total comparada ao placebo:</u> Testosterona 80 mg /dia: -3,0 (-12,9; 7,0) p= 0,73 Dehidroepiandrosterona 50 mg /dia: 0,1 (-9,5; 9,8) p= 0,99
	80 mg de testosterona/dia versus dehidroepiandrosterona 50 mg/dia versus Placebo	Sintomas masculinos do envelhecimento	<u>Sintomas masculinos do envelhecimento:</u> Testosterona 80 mg /dia: -0,5 (-7,0; 6,1) p= 0,98 NS Dehidroepiandrosterona 50 mg /dia: 2,9 (-3,3; 9,2) p= 0,47
Srinivas-Shankar et al., 2010	Ensaio clínico randomizado		<u>Diferença das médias da força muscular do grupo intervenção versus placebo:</u> 0,9 (IC 95% -0,5; -2,3) p=0,21 NS
	Estudo com duração de 6 meses	Força muscular	
	Pacientes com nível de testosterona total <12 nmol/l e/ou nível de testosterona livre <250 pmol/l e com idades superiores a 65 anos	Composição corporal	<u>Diferença das médias da massa corporal magra do grupo intervenção versus placebo:</u> 1,1 (IC 95% 0,6; 1,5) p< 0,001
	Gel de testosterona 1% 50 mg/dia versus placebo	QoL	<u>Diferença das médias da pontuação da subescala sexual do grupo intervenção versus placebo:</u> -1,3 (IC 95% -2,5; -0,2) p= 0,02
Spitzer et al., 2012	Ensaio clínico randomizado		<u>Aumento do nível médio de Testosterona (nmol/l) comparado a baseline:</u> Gel de testosterona 10 g: 12,63 nmol/l Placebo: 12,04 nmol/l Valor de p não informado
	Estudo com duração de 14 semanas	Nível de Testosterona	
	Pacientes com EFD ≤ 25, nível de testosterona total <11,45 nmol/l, nível de testosterona livre < 173,35pmol/l e com idades entre 40 e 70 anos	Função erétil (EFD)	<u>Diferença entre o aumento da média do EFD entre o grupo intervenção e placebo:</u> 2,2 (IC 95%, -0,8; 5,1) p=0,150 NS
	Sildenafil 100 mg + gel de testosterona 10 g versus Sildenafil 100 mg + gel de placebo		

IIEF: International Index of Erectile Function; NS: Não Significante; EFD: *Erectile Function Domain*; QoL: *Quality of Life*; IC: Intervalo de Confiança

Tabela 4. Apresentação dos resultados de segurança dos ensaios clínicos incluídos no PTC.
 (Continua)

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Chiang et al., 2009	Ensaio clínico randomizado		<u>Número (%) de perda de seguimento devido a efeitos adversos:</u> Placebo: 2 (10%) Testosterona gel 50 mg/dia: 0 (0%)
	Estudo com duração de 3 meses	Perda de seguimento devido a efeitos adversos	
	40 Pacientes com nível de testosterona livre < 8,7 pg/ml e com idades entre 20 e 75 anos	Nível de PSA	<u>Diferença das médias do nível de PSA:</u> Placebo: -0,069 (0,436) Testosterona gel 50 mg/dia: 0,074 (0,208) P= 0,213 NS
Legros et al., 2009	Ensaio clínico randomizado		<u>Morte:</u> Placebo: 0% Testosterona 80 mg /dia: 0% Testosterona 160 mg /dia: 1,2% Testosterona 240 mg /dia: 1,3%
	Estudo com duração de 12 meses	Morte	<u>Efeitos adversos graves:</u> Placebo: 2,5% Testosterona 80 mg /dia: 9,0% Testosterona 160 mg /dia: 8,5% Testosterona 240 mg /dia: 3,9%
	Pacientes com idades médias de 58,4 a 59,5 anos	Perda de seguimento devido a efeitos adversos	<u>Perda de seguimento devido a efeitos adversos:</u> Placebo: 12,7% Testosterona 80 mg /dia: 9,0% Testosterona 160 mg /dia: 15,9% Testosterona 240 mg /dia: 11,7%
	80 mg de testosterona/dia versus 160 mg de testosterona/dia versus 240 mg de testosterona/dia versus Placebo	PSA > 4 ng/ml	<u>PSA > 4 ng/ml:</u> Placebo: 5,1% Testosterona 80 mg /dia: 6,5% Testosterona 160 mg /dia: 3,8% Testosterona 240 mg /dia: 5,3%
Morales et al., 2009	Ensaio clínico randomizado		
	Estudo com duração de 12 meses		<u>Nível de PSA:</u> Placebo: -0,01 (0,10; 0,19) Testosterona 80 mg /dia: -0,01 (-0,13; 0,08) Dehidroepiandrosterona 50 mg /dia: -0,01 (-0,17; 0,08)
	Pacientes com idades entre 45 e 70 anos	Nível de PSA	
	80 mg de testosterona/dia versus dehidroepiandrosterone 50 mg/dia versus Placebo		

Tabela 4. Apresentação dos resultados de segurança dos ensaios clínicos incluídos no PTC. (Continuação)

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Srinivas-Shankar <i>et al.</i> , 2010	Ensaio clínico randomizado		
	Estudo com duração de 6 meses		<u>Número (%) de efeitos adversos graves:</u> Gel de testosterona 1 % 50 mg/dia: 6 (4,6%) Placebo: 3 (2,3%) P= não informado
	Pacientes com nível de testosterona total <12 nmol/l e/ou nível de testosterona livre < 250 pmol/l e com idades superiores a 65 anos	Nível de PSA Efeitos adversos graves	<u>Nível de PSA:</u> Gel de testosterona 1 % 50 mg/dia: 2,0 (1,4%) Placebo: 1,5 (0,9%) P= não informado
	Gel de testosterona 1 % 50 mg/ dia <i>versus</i> gel de placebo		
Spitzer <i>et al.</i> , 2012	Ensaio clínico randomizado		
	Estudo com duração de 14 semanas		<u>Número (%) de pacientes com PSA > 4 ng/ml:</u> Gel de testosterona 10 g: 4 (5,7%) Placebo: 0 (0%)
	Pacientes com EFD ≤ 25, nível de testosterona total <11,45 nmol/l, nível de testosterona livre < 173,35pmol/l e com idades entre 40 e 70 anos	Nível de PSA > 4 ng/ml Efeitos adversos graves Perda de seguimento devido a efeitos adversos	<u>Número (%) de efeitos adversos graves:</u> Gel de testosterona 10 g: 2 (3%) Placebo: 4 (6%) P= 0,68
	Sildenafil 100 mg + gel de testosterona 10 g <i>versus</i> Sildenafil 100 mg + gel de placebo		<u>Número (%) de perdas de seguimento devido a efeitos adversos graves:</u> Gel de testosterona 10 g: 5 (7%) Placebo: 1 (1%) P= 0,21

LEGROS *et al.*, 2009. Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, de 12 meses de duração. O estudo avaliou pacientes com 50 anos de idade ou mais, com índices de massa corporal (IMC) entre 18 e 34 kg/m², e com sintomas de hipogonadismo. Os participantes desse estudo foram randomizados em 4 grupos: placebo, 80 mg, 160 mg e 240 mg de testosterona/dia. Os principais desfechos avaliados por esse estudo foram os sintomas do envelhecimento masculino.

MORALES *et al.*, 2009. Estudo placebo controlado, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, avaliando o uso da testosterona versus dehidroepiandrosterona em homens com idades entre 45 e 70 anos, com disfunção sexual e deficiência andrógena. O estudo teve duração de 16 semanas e avaliou a segurança dos medicamentos em 85 participantes, sendo o aumento do nível de PSA, o desfecho de segurança principal. Desfechos de eficácia também foram avaliados, tais como, nível de testosterona e dehidroepiandrosterona, função sexual e os sintomas masculinos do envelhecimento. Porém o único desfecho com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de intervenção foi o nível de dehidroepiandrosterona.

SHABSIGH *et al.*, 2004. Estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico e placebo controlado. O estudo compara o uso de testosterona gel versus placebo, como tratamento adjuvante ao uso de sildenafil. Setenta e cinco homens hipogonádicos, com idades entre 18 e 80 anos e com disfunção erétil não solucionável com a terapia isolada de sildenafil participaram do estudo. Os principais desfechos avaliados foram à função sexual e qualidade de vida dos participantes, porém os resultados não apresentarão diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

SPITZER *et al.*, 2012. Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, com 14 semanas de duração. Os 140 participantes desse estudo eram homens com 40 a 70 anos de idade, com escores de função sexual menor ou igual a 25, nível de testosterona total menor que 11,45 nmol/L ou nível de testosterona livre menor que 173,35 pmol/L. O estudo avaliou o uso de gel transdérmico contendo 10 g de testosterona versus gel de placebo. Os desfechos principais foram o nível de testosterona e a função sexual, porém os resultados não apresentarão significância estatística.

SRINIVAS-SHANKAR *et al.*, 2010. Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, centro único, com seis meses de duração. Os participantes desse estudo tinham 60 anos de idade ou mais, níveis de testosterona total menor que 12 nmol/L e níveis de testosterona livre menor

que 250 pmol/L. O estudo avaliou a força muscular, massa muscular, qualidade de vida e função física dos pacientes que receberam gel de testosterona transdérmica 50 mg/d comparado aos participantes que receberam placebo. Os autores encontraram diferenças estatisticamente significantes para as médias de massa magra e função sexual.

ALLAN *et al*, 2008. Estudo randomizado, placebo controlado, de 12 meses de duração, avaliando a terapia com testosterona transdérmica em homens de 55 anos ou mais, saudáveis e com sintomas de deficiência androgênica e nível sérico de testosterona de baixo a normal. Homens com 55 anos ou mais foram recrutados por meio de um inquérito populacional. Esses sujeitos foram tratados por 52 semanas com testosterona transdérmica ou um placebo equivalente num regime duplo cego. Os pontos de avaliação da função sexual foram as semanas 0, 26 e 52. Os participantes foram randomizados na proporção de 1:1. 62 homens tinham níveis séricos de testosterona total <15 nM, sendo esses os elegíveis para a randomização. O resultado principal foi a melhora no domínio de desejo sexual, com resultado estatisticamente significativo, entre as semanas 0 e 52. Para os demais domínios de função sexual, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos placebo e testosterona.

CHIANG *et al*, 2009. Estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado, com duração de 3 meses, avaliando monoterapia de testosterona gel. Foram recrutados nesse estudo 77 homens tailandeses hipogonádicos, com concentração sérica matinal total <300 ng/dL ou com um nível sérico total de testosterona \geq 300 ng/dL com nível sérico matinal de testosterona livre < 8,7 pg/mL. Esses pacientes foram recrutados de clínica de urologia. A idade desses pacientes variava de 20 – 75 anos. Foi exigido que todos os participantes não tivessem realizado terapia de reposição hormonal por período \geq 6 meses, e tivessem uma relação heterossexual estável com duração por período \geq 6 meses. O grupo tratamento recebeu testosterona gel em sachês de 5 g, e o grupo placebo recebeu gel de placebo. O objetivo foi avaliar os efeitos da testosterona transdérmica na extensão da melhora de diferentes domínios da disfunção sexual em homens hipogonádicos, usando os scores IIEF-15 e IIEF-5. Como resultado principal foi

possível perceber que houve melhora significativa ($p < 0,01$), em relação ao grupo placebo, apenas para os domínios função erétil, orgasmo e relações sexuais.

7.3. Resultado das avaliações de tecnologias sanitárias

Nenhuma avaliação de tecnologia sanitária sobre o tema foi encontrada.

8. RECOMENDAÇÕES

O tratamento da disfunção sexual ainda não está bem definido, podendo ocorrer com intervenções medicamentosas, psicológicas ou mesmo a junção de ambas as terapias. Também não existe um consenso sobre a melhor maneira de se administrar a testosterona no tratamento da disfunção sexual. Não há padronização da posologia, dosagem e forma farmacêutica mais adequada, inclusive nas bulas dos próprios fabricantes.

Dessa forma, existem poucos estudos que avaliam essa tecnologia no tratamento da disfunção sexual. Acredita-se que a falta de estudos sobre o tema decorra, em parte, da pequena motivação da indústria farmacêutica em gerar resultados que possam ser contra produtivos. Esse PTC reflete a escassez de estudos sobre o tema, com poucos estudos incluídos, dos quais apenas dois foram revisões sistemáticas.

Os estudos demonstraram que o uso da testosterona em homens com nível baixo a médio de testosterona livre é moderadamente eficaz. Já em homens com níveis de testosterona considerados normais, o uso de testosterona não se mostrou eficaz. Porém esses estudos não apresentavam consenso quanto ao nível sérico de testosterona considerado para definir homens hipogonádicos. Dos estudos incluídos, poucos relataram desfechos de segurança, não sendo possível concluir se a testosterona é ou não segura no tratamento da disfunção sexual.

A disfunção sexual é composta por uma cadeia de distúrbios, entre eles a disfunção erétil, porém a maioria dos estudos somente avalia esse desfecho. Os estudos incluídos nesse PTC se

mostraram muito distintos entre si, com tempos de seguimentos, desfechos, faixas etárias dos participantes e critérios de elegibilidade diferentes, o que torna os resultados de forma geral, muito dispersos e conseqüentemente não concludentes. Além disso, vários estudos apresentavam uma amostra reduzida de pacientes o que compromete a validade externa desses resultados. Muitos ensaios clínicos apresentaram resultados sem significância estatística. A qualidade da evidência das revisões incluídas, avaliados pelo sistema GRADE, foi de baixa a muito baixa, assim os resultados dessas revisões devem ser considerados com cautela.

Baseando-se nas evidências de eficácia e segurança disponíveis, a intensidade de recomendação desse PTC é fraca a favor do uso da testosterona no tratamento da disfunção sexual masculina para homens considerados hipogonádicos. Porém, a conclusão principal desse PTC é que existe necessidade de mais estudos que incrementem o nível de conhecimento sobre o tema, para que seja possível estabelecer uma recomendação mais plausível sobre o uso da testosterona no tratamento da disfunção sexual masculina.

REFERÊNCIAS

1. ABADILLA, K. A.; DOBS, S. A. Topical Testosterone Supplementation for the Treatment of Male Hypogonadism. **DRUGS**, n. 72, v. 12, p. 1591-1603, 2012.
2. ABDO, C.H.N. - DESCOBRIMENTO SEXUAL DO BRASIL. SÃO PAULO: SUMMUS, 2004b
3. ALHATHAL, N.; ELSHAL, A. M. *et al.* Synergetic effect of testosterone and phosphodiesterase-5 inhibitors in hypogonadal men with erectile dysfunction: A systematic review. **Canadian Urological Association Journal**, n. 6, v. 4, p. 269-274, 2012.
4. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 4.ed. Texto revisado. Porto Alegre: Artmed, 2002.
5. BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. Banco de dados medicamentos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Servicos/Consulta+a+Banco+de+Dados/Medicamentos>>. Acesso em: 19 jun 2013.
6. BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. Lista de preços de medicamentos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Regulacao+de+Mercado/Assunto+de+Interesse/Mercado+de+Medicamentos/Listas+de+Precos+de+Medicamentos+03>>. Acesso em: 23 jun 2013.
7. BUCHTER, D.; BEHRE, H. M. *et al.* Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. **European Journal of Endocrinology**, n.139, p. 298-303, 1998.
8. BUVAT, J.; MAGGI, M. *et al.* Endocrine Aspects of Male Sexual Dysfunctions. **Journal of Sexual Medicine**, n. 7, p. 1627-1656, 2009.
9. CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED) LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br> Acesso em 18 de dezembro de 2012.
10. ISIDORI, A. M.; GIANNETTA, E. *et al.* Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. **Clinical Endocrinology**, n.63, p. 381-394, 2005.
11. KATZ, J. D.; NABULSI, O. *et al.* Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men. **BJU International**, n.110, p. 573-578. 2011.
12. LEWIS, R.W., FUGL-MEYER, K.S., CORONA, G., HAYES, R.D., LAUMANN, E.O., MOREIRA E.D., RELLINI, A.H., *et al.* (2010). Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med*, 7(4), 1598-607.
13. LUISI, M.; FRANCHI, F. Double-blind group comparative study of testosterone undecanoate and mesterolone in hypogonadal male parents. *Journal of Endocrinological Investigation*, n. 3, v. 3, Jul-set, p. 305-308, 1980.
14. McCabe, R. E., Miller, J. L., Laugesen, N., Antony, M. M., & Young, L. (2010). The Relationship between anxiety disorders in adults and recalled childhood teasing. *Journal of Anxiety Disorders*, 24, 238-243.
15. Padma-Nathan H, Christ G, Adaikan G, Becher E, Brock G, Carson C, *et al.* Pharmacotherapy for erectile dysfunction. Sexual medicine – sexual dysfunctions in men and women In: Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F, editors. Paris: Health Publications; 2004. p.345-82.)
16. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Projeto Diretrizes. Hipogonadismo Masculino Tardio (Andropausa): Tratamento. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, julho, 2004.
17. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology/ Norwegian Institute of Public Health. ATC DDD INDEX 2013. WHO. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 19 jun 2013.

ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; Análise não segue o princípio de intenção de tratar; Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; Interrupção precoce por benefício. 	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação. 	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos. 	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	<p>Há imprecisão quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito). 	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	<p>Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; Realização de buscas mais completas e exaustivas. 	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da evidência		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2